本文引用：王子卓，冯 博. NAT10 介导的 ac4C 修饰在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志，2026，34(10)：1026-1032. DOI：10.20039/j.cnki.1007-3949.2026.10.013.

·文献综述· [文章编号] 1007-3949(2026)34-10-1026-07

NAT10 介导的 ac4C 修饰在心肌缺血再灌注损伤中的研究进展

王子卓，冯 博

河南中医药大学第一附属医院急诊科，河南省郑州市 450000

[摘 要] 心肌缺血再灌注损伤(MIRI)是再灌注治疗后出现的严重并发症，目前仍缺乏有效的干预靶点。N4-乙酰胞苷(ac4C)是一种由 N-乙酰转移酶 10(NAT10)催化形成的化学修饰，能够增强 mRNA 的稳定性与翻译效率。近年来的研究表明，NAT10-ac4C 轴在 MIRI 中呈现显著的时空异质性：在急性缺血期，NAT10 通过驱动心肌细胞铁死亡与凋亡，加剧心肌损伤；而在慢性重塑或再生期，NAT10 则通过非酶活性依赖机制，促进心肌修复与代谢重编程。本综述总结了 NAT10 介导的 ac4C 修饰在 MIRI 中的双重分子机制，并提出构建相关表观转录组调控网络以及开发基于时间窗的精准干预等新兴治疗策略，以期为 MIRI 的防治提供新思路。

[关键词] 心肌缺血再灌注损伤； N-乙酰转移酶 10； N4-乙酰胞苷； 表观转录组学； 铁死亡

[中图分类号] R5 [文献标识码] A

Research progress on NAT10-mediated ac4C modification in myocardial ischemia-reperfusion injury

Wang Zizhuo, Feng Bo

Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450000, *China*

[**ABSTRACT**] Myocardial ischemia-reperfusion injury (MIRI) is a serious complication that occurs after reperfusion therapy, and there is still a lack of effective intervention targets. N4-acetylcytidine (ac4C) is a chemical modification catalyzed by N-acetyltransferase 10 (NAT10) that enhances mRNA stability and translation efficiency. Recent studies have shown that the NAT10-ac4C axis exhibits significant spatiotemporal heterogeneity in MIRI: during the acute ischemic phase, NAT10 exacerbates myocardial injury by promoting cardiomyocyte ferroptosis and apoptosis; in the chronic remodeling or regenerative phase, NAT10 promotes myocardial repair and metabolic reprogramming through non-enzyme activity-dependent mechanisms. This review summarizes the dual molecular mechanisms of NAT10-mediated ac4C modification in MIRI, and proposes emerging therapeutic strategies such as constructing relevant epitranscriptome regulatory networks and developing precise interventions based on time windows, in order to provide new ideas for the prevention and treatment of MIRI.

[**KEY WORDS**] myocardial ischemia-reperfusion injury; N-acetyltransferase 10; N4-acetylcytidine; epitranscriptomics; ferroptosis

急性心肌梗死(acute myocardial infarction，AMI)作为全球范围内发病率与死亡率持续攀升的主要缺血性心血管疾病，严重威胁着公共健康[1]。尽管以经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention，PCI)为代表的再灌注治疗显著提升了患者的生存率，但血流恢复过程中诱发的“二次打击”，即心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia-reperfusion injury，MIRI)，仍导致约 30% ~40% 的患者心功能进一步恶化，成为制约 AMI 远期预后的核心难题[2-3]。MIRI 的病理机制复杂，涉及线粒体功

[收稿日期] 2025-11-21 [修回日期] 2026-02-10

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20240663)；河南省中医药科学研究专项课题(2023ZXZX1015)；河南省中医药科学研究专项课题(2022JDZX057)；河南省卫生健康委员会国家中医药传承创新中心联合共建科研专项(2024ZXZX1031)

[作者简介] 王子卓，硕士研究生，研究方向为危急重症，E-mail：306061647@qq.com。通信作者冯博，博士，主任医师，硕士研究生导师，研究方向为危急重症，E-mail：fengboicu@126.com。

能障碍、程序性细胞死亡(如凋亡、铁死亡等)、自噬失衡及炎症级联反应。然而,针对这些上游环节的干预措施在临床转化中往往收效甚微,因此迫切需要寻找新的核心调控靶点。

近年来兴起的表观转录组学,为破解 MIRI 的复杂机制提供了全新视角。mRNA 上的化学修饰,如 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine,m6A),已被证实可通过调控 RNA 的代谢与功能,对疾病进程产生深刻影响[4-5]。在此背景下,N4-乙酰胞苷(N4-acetylcytidine,ac4C)作为一种可显著提升 mRNA 稳定性和翻译效率的新型化学修饰,正逐渐成为研究热点[6-8]。目前已知唯一的真核生物催化酶 N-乙酰转移酶 10(N-acetyltransferase 10,NAT10),近期被证实是调控心肌细胞命运的关键节点[9]。本文旨在从急性缺血再灌注损伤期与慢性重塑/再生期的时空异质性视角,系统整合 NAT10-ac4C 轴在 MIRI 中的双重功能:即在急性期通过酶活性依赖机制加剧损伤,而在慢性期则通过非酶活性(RNA 结合)机制促进修复。本文旨在阐明这一复杂的时空特异性机制,以期为开发基于时间窗的 MIRI 精准治疗策略提供理论依据。

1　ac4C 修饰及其催化酶 NAT10 的生物学功能

表观遗传修饰是指在不改变 DNA 序列的前提下,通过化学修饰精确调控基因表达[10-11]。近年来,随着表观转录组学的兴起,研究焦点已从传统的 DNA 和组蛋白修饰,全面拓展至 RNA 化学修饰领域[12]。在真核生物 mRNA 上已鉴定出的逾百种修饰中,ac4C 修饰凭借其独特的化学性质备受瞩目[13-15]。作为一种进化上高度保守的修饰,ac4C 广泛富集于 mRNA 的编码区及 3′非翻译区[16]。在功能层面,ac4C 修饰通过在胞嘧啶 N4 位点引入乙酰基团,增强了 RNA 碱基配对的热力学稳定性,不仅能有效抑制 mRNA 降解,还可显著提升其翻译效率,成为转录后基因调控的关键环节[17]。

NAT10 是迄今为止在真核细胞中被鉴定出的唯一能催化 ac4C 形成的关键酶。作为 N-乙酰转移酶(N-acetyltransferase,NAT)家族的成员,NAT10 分子不仅包含典型的乙酰转移酶结构域,还具有两个关键的 RNA 结合相关功能元件:其一是 N 端 RNA 结合模体,负责识别 RNA 底物;其二是 C 端带有 ATP 结合位点的 RNA 结合元件。正是这些功能结构的协同作用,使其成为连接上游细胞信号与下游 RNA 功能状态的关键枢纽分子[18-19]。Arango 等[20]研究发现,当细胞受到氧化应激、缺氧等刺激时,NAT10 会从核仁易位至核质,并对特定 mRNA 底物进行 ac4C 修饰,进而快速重塑蛋白质组以适应环境变化。Gamage 等[21]研究发现,NAT10 的底物谱广泛,涵盖转运 RNA(transfer RNA,tRNA)、18S 核糖体 RNA(18S ribosomal RNA,18S rRNA)及 mRNA,其功能稳态对维持细胞生长至关重要。NAT10 介导的 ac4C 修饰一旦发生失调,被认为与早衰综合征、自身免疫性疾病及多种恶性肿瘤相关,这凸显了其在维持细胞稳态中的重要性[22]。

在心血管系统中,NAT10 展现出复杂且关键的调控作用(表 1)。Hao 等[23]研究发现,NAT10 参与心肌细胞的应激反应,并在心脏重塑过程中发挥重要调控作用;tRNA 衍生的小 RNA(tRNA-derived small RNA,tsRNA)可通过调节 NAT10 介导的早期生长因子应答 3(early growth response 3,EGR3)mRNA 乙酰化,促进胶原蛋白沉积与成纤维细胞活化,进而驱动心肌纤维化的发生。类似地,Li 等[24]研究发现,NAT10 介导的 ac4C 乙酰化在心肌纤维化的进展中发挥着至关重要的作用。这些研究表明,NAT10 具有功能多样性。伴随着乙酰化 RNA 免疫沉淀测序(acetylated RNA immunoprecipitation and sequencing,acRIP-seq)等高通量检测技术的持续发展与应用,目前已可在全转录组层面解析 ac4C 的动态变化,为深入揭示 NAT10 在心血管疾病中的具体功能及作用机制提供了强有力的工具[25]。

表 1. NAT10 介导的 ac4C 修饰在心血管疾病中的作用

Table 1. Role of NAT10-mediated ac4C modification in cardiovascular diseases

涉及疾病/过程	相关分子	核心机制	疾病模型/样本来源	参考文献
MIRI	p53、Mybbp1a、GPX4	NAT10 通过介导 Mybbp1a mRNA 的 ac4C 修饰增强其稳定性,激活 p53 正反馈环路,从而驱动心肌细胞铁死亡	体内:小鼠 I/R 模型 体外:小鼠心肌细胞 H/R 模型	[26-28]
MIRI	piRNA、TFEC、Bik	NAT10 通过介导 TFEC mRNA 的 ac4C 修饰,诱导下游促凋亡蛋白 Bik 表达,从而促进心肌细胞凋亡	体内:小鼠心肌 I/R 模型 体外:小鼠心肌细胞 H/R 模型	[29-31]

续表

涉及疾病/过程	相关分子	核心机制	疾病模型/样本来源	参考文献
心肌纤维化	tsRNA、EGR3	NAT10 通过介导 EGR3 mRNA 的 ac4C 修饰，增强其稳定性，从而促进心肌纤维化	体内：大鼠心肌梗死模型 体外：新生大鼠原代心脏成纤维细胞	[23]
心力衰竭	Kmt5a、p53	NAT10 通过促进 Kmt5a mRNA 的翻译效率，抑制 p53 通路过度激活，从而维持心肌细胞存活并防止慢性心力衰竭	体内：心脏特异性 NAT10 敲除小鼠模型 临床样本：人类终末期心力衰竭组织	[32-34]
心肌重构	CD47、ROCK2	NAT10 通过介导 ac4C 修饰增强 CD47 和 ROCK2 mRNA 的稳定性与翻译效率，促进心肌重构	体外：新生小鼠心肌细胞 临床样本：肥厚型心肌病患者左心室组织	[35]

注：Mybbp1a：MYB 结合蛋白 1A（MYB binding protein 1A，Mybbp1a）；GPX4：谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidase 4，GPX4）；I/R：缺血/再灌注（ischemia/reperfusion，I/R）；H/R：缺氧/复氧（hypoxia/reoxygenation，H/R）；piRNA：PIWI 相互作用 RNA（PIWI-interacting RNA，piRNA）；TFEC：转录因子 EC（transcription factor EC gene，TFEC）；Bik：Bcl-2 相互作用杀伤蛋白（Bcl-2-interacting killer，Bik）；Kmt5a：赖氨酸甲基转移酶 5A（lysine methyltransferase 5A，Kmt5a）；CD47：分化簇 47（differentiation cluster 47，CD47）；ROCK2：Rho 相关盘绕含激酶 2（Rho-associated coiled-coil containing kinase-2，ROCK2）。

2 NAT10-ac4C 轴在 MIRI 急性期的损伤作用

MIRI 的急性缺血再灌注阶段通常界定为再灌注发生后的最初 24 h 内。在此期间，心肌组织会经历剧烈的氧化应激反应、钙超载及炎症级联反应，导致大量心肌细胞迅速死亡，临床上表现为梗死面积扩大和心功能急剧恶化。现有证据表明，NAT10 在该阶段主要通过其乙酰转移酶活性发挥促损伤作用：一方面作为关键效应分子驱动铁死亡进程，另一方面通过表观转录组调控网络诱导细胞凋亡，进而加剧心肌损伤。

2.1 通过 p53/Mybbp1a 正反馈环路驱动铁死亡

铁死亡是一种由铁依赖性脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡方式，已被证实为 MIRI 发生与发展的核心病理机制[36-37]。p53 作为细胞应激反应的关键启动因子，在缺血缺氧早期便会被激活[38]。Qu 等[26]构建了小鼠体内 I/R 模型与体外心肌细胞 H/R 模型。研究发现，在 I/R 或 H/R 应激条件下，p53 可直接结合至 NAT10 基因的启动子区域并启动其转录，致使 NAT10 表达显著上调；与之相对应的是，在体内模型中敲低 p53，能够有效抑制 I/R 诱导的 NAT10 异常升高。上述研究指出，p53 是 NAT10 的关键上游转录激活因子，提示 p53/NAT10 信号轴是 MIRI 损伤级联反应的起始节点。

NAT10 的过表达对心肌细胞具有显著毒性作用：即使在未施加 I/R 干预的正常生理条件下，心肌细胞特异性过表达 NAT10 也足以诱发心肌线粒体嵴结构模糊紊乱、膜密度增加等典型的铁死亡超微结构改变，并导致血液乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase，LDH）和肌酸激酶同工酶 MB（creatine kinase isoenzyme-MB，CK-MB）释放增加[39]。而在 I/R 条件下，NAT10 过表达进一步扩大了心肌梗死面积，同时加重了心功能损伤。Tan 等[40]研究发现，NAT10 通过抑制关键抗铁死亡蛋白 GPX4 的表达，加剧脂质过氧化物的累积，进而驱动心肌细胞发生铁死亡。Liu 等[41]研究发现，应用铁死亡特异性抑制剂 Fer-1（Ferrostatin-1）能显著阻断由 NAT10 过表达引发的心肌细胞死亡，其保护效应优于常规凋亡抑制剂。上述研究证实，NAT10 是驱动急性期心肌细胞铁死亡的关键效应分子。

值得注意的是，NAT10 并非单向受控于 p53，二者之间存在复杂的互作机制，以维持损伤信号的持续性。Huang 等[42]研究发现，在应激状态下，NAT10 与 Mybbp1a 会从核仁向核质转位，并通过 p53 信号通路参与核仁应激响应[43]。在此过程中，NAT10 发挥双重作用：一方面通过催化 Mybbp1a mRNA 的 ac4C 修饰，提高其稳定性与翻译效率，上调 Mybbp1a 蛋白水平；另一方面参与调控 Mybbp1a 与转录辅激活因子 p300 复合物的组装。随后，高水平的 Mybbp1a 作为 p53 的共激活因子，通过 p300 介导 p53 蛋白 K379 位点的乙酰化修饰，显著增强 p53 的转录活性。

综上所述，p53、NAT10 与 Mybbp1a 在 MIRI 急性期构成了一个恶性正反馈环路：p53→NAT10→Mybbp1a→p53，导致促铁死亡信号级联放大，如 GPX4 下调和脂质过氧化产物累积，最终造成大量心肌细胞铁死亡，显著恶化 MIRI 的预后。因此，靶向干预该环路（如通过抑制 NAT10 或 Mybbp1a 的功能）有望成为遏制 MIRI 急性期损伤扩大的有效治疗策略。

尽管上述研究提示 NAT10-ac4C 轴在 MIRI 铁死亡中扮演关键角色，但仍需注意，目前关于 ac4C 调控 GPX4 的具体分子机制尚缺乏 acRIP-seq 等直

接证据支持，且现有结论主要基于啮齿类动物模型，未来仍需在临床样本中进一步验证这一铁死亡机制的适用性。

2.2　通过 piRNA-HAAPIR/TFEC/Bik 信号轴驱动心肌细胞凋亡

除了通过驱动铁死亡外，NAT10-ac4C 轴在经典的细胞凋亡途径中同样发挥着不可忽视的调控作用。piRNA 是一类曾被认为主要存在于生殖系统中的小 RNA，其中，心脏凋亡相关 piRNA（heart-apoptosis-associated piRNA，piRNA-HAAPIR）已被证实为 MIRI 中心肌细胞凋亡的关键调节因子[44-45]。Wang 等[29]研究发现，piRNA-HAAPIR 介导的 mRNA ac4C 修饰在心肌细胞凋亡及心肌梗死过程中发挥重要作用，有望成为减轻心肌梗死、改善 MIRI 后心功能的潜在有效靶点。亚细胞定位分析显示，piRNA-HAAPIR 广泛分布于心肌细胞的核质中，利用 CRISPR/Cas9 特异性敲除 piRNA-HAAPIR，可显著抑制缺血诱导的心肌细胞凋亡并改善心脏功能，提示该 piRNA 是 MIRI 的关键促凋亡因子。

piRNA-HAAPIR 通过促进 NAT10 的表达，促使 NAT10 对 TFEC 的 mRNA 进行 ac4C 修饰，进而增强 TFEC mRNA 的稳定性，促进 TFEC 蛋白的翻译合成。TFEC 蛋白在翻译水平上调后，可作为转录因子结合至 Bik 的启动子区域，进而上调 Bik 的表达。最终，高表达的 Bik 作为效应分子，通过激活线粒体依赖的内在凋亡途径，诱导心肌细胞发生凋亡。此外，沉默 NAT10 或抑制 TFEC 均能有效阻断 piRNA-HAAPIR 过表达引发的促凋亡效应。这一结果不仅有力验证了该信号轴的层级调控关系，还明确了 NAT10 在该信号轴中作为上游信号分子的关键放大作用，提示阻断 piRNA-HAAPIR/NAT10/TFEC/Bik 信号轴的任一节点，都可能成为减轻 MIRI 心肌细胞凋亡的潜在干预策略。图 1 为 NAT10 在 MIRI 中的功能时空异质性示意图。

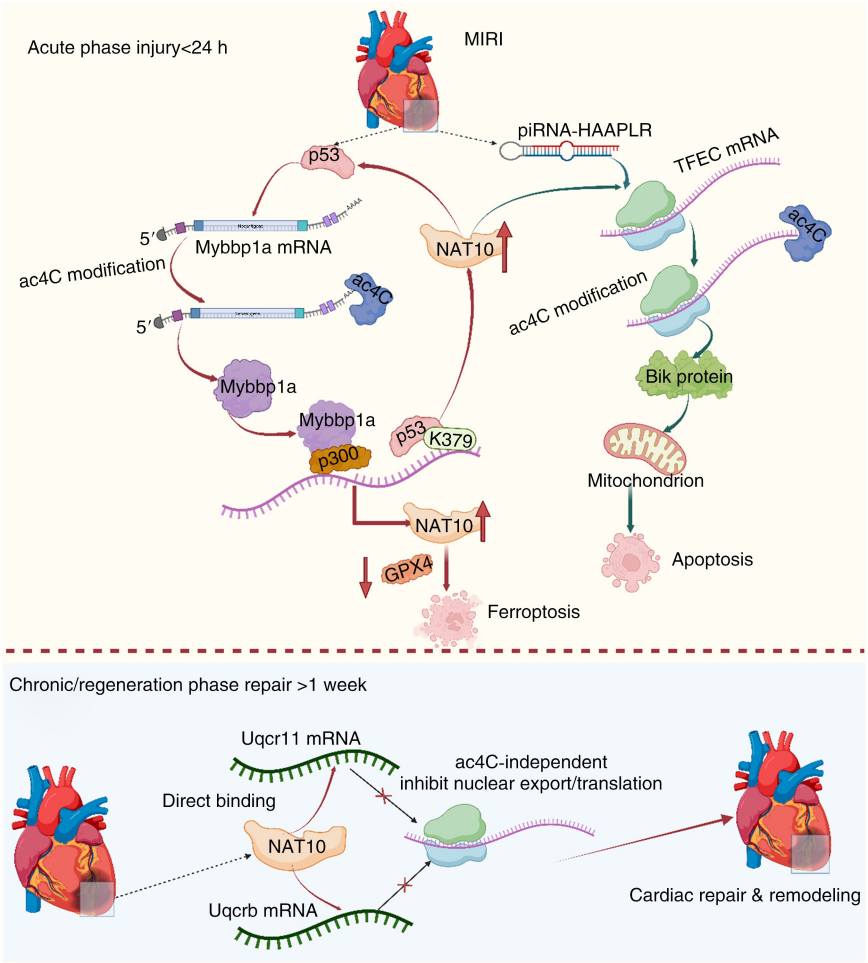


图 1. NAT10 在 MIRI 中的功能时空异质性示意图

Uqcr11：泛素-细胞色素 c 还原酶复合体Ⅲ亚基Ⅺ（ubiquinol-cytochrome c reductase，complex Ⅲ subunit Ⅺ）；Uqcrb：泛素-细胞色素 c 还原酶结合蛋白（ubiquinol-cytochrome c reductase binding protein）。

Figure 1. Schematic diagram of the spatiotemporal heterogeneity of NAT10 functions in MIRI

值得注意的是,目前关于 NAT10 介导的细胞凋亡研究主要集中在心肌细胞本身。然而,MIRI 是一个涉及多细胞相互作用的复杂病理过程,NAT10 是否通过调控免疫细胞(如巨噬细胞极化)或血管内皮细胞功能参与损伤进程,目前仍是研究空白。此外,除 piRNA 外,微小 RNA(microRNA,miRNA)、长链非编码 RNA(long non-coding RNA,lncRNA)等非编码 RNA(non-coding RNA,ncRNA)是否与 NAT10 形成更广泛的表观转录组调控网络,也是未来亟待探索的重要方向。

3 NAT10 在 MIRI 后心力衰竭与修复再生中的作用

与急性期的促损伤作用不同,NAT10 在“慢性重塑期”与“修复再生期”展现出显著的功能反转。慢性期被界定为 AMI 发生 1 至 4 周后,主要观察指标包括心室扩大、纤维化程度及长期射血分数的演变;而修复再生相关研究则多基于具有内生增殖能力的幼鼠模型或特定的细胞重编程模型。在这些情境下,NAT10 表现出的保护效应,往往与其维持心脏基础生理功能或激活内源性修复程序的非酶活性功能密切相关。

3.1 通过 Kmt5a-p53 通路调控心力衰竭

MIRI 的远期预后往往涉及不可逆的心肌细胞凋亡和病理性重塑,最终进展为慢性心力衰竭。Xu 等[32]研究发现,在人类终末期心力衰竭患者的心脏样本中,NAT10 蛋白水平存在显著的病理性下调。进一步研究表明,这种下调并非心力衰竭发生后的被动结果,而可能具有主动的致病作用。动物模型研究进一步证实,特异性敲除心肌细胞中的 NAT10 基因(即完全缺失 NAT10)足以诱发严重的心肌细胞凋亡与心力衰竭。这一现象的核心机制在于,NAT10 通过维持 Kmt5a mRNA 的 ac4C 修饰水平及翻译效率,抑制 p53 信号通路的过度激活,进而保护心肌细胞免受凋亡并阻止心力衰竭。这提示,在慢性应激状态下,维持基础水平的 NAT10 及其 ac4C 催化活性,对于抑制有害信号通路的过度活化、维系心脏功能稳态具有重要的保护作用。

3.2 不依赖 ac4C 活性促进心脏修复

值得注意的是,上述关于心力衰竭的研究主要聚焦于 NAT10 作为乙酰转移酶依赖 ac4C 修饰的功能。然而,作为一种多功能 RNA 结合蛋白,NAT10 在心脏再生修复期展现出的分子机制,与急性损伤期截然不同。Ma 等[46]研究发现,在心脏再生模型中,NAT10 扮演着与 MIRI 中截然不同的保护性角色。研究发现,NAT10 通过不依赖 ac4C 催化活性的方式,直接结合 Uqcr11 与 Uqcrb mRNA,抑制这两种 mRNA 的核质转运与翻译效率,从而诱导线粒体代谢模式重编程,并激活成年哺乳动物心肌细胞内源性增殖信号通路,促进心脏结构与功能的修复。这一发现揭示了 NAT10 的 ac4C 非依赖性功能。虽然上述发现主要基于心脏再生模型,但其揭示的“非酶活性-代谢重编程-心肌细胞增殖”路径,为 MIRI 后促进心脏功能恢复提供了极具吸引力的新思路。考虑到缺血后心肌微环境的复杂性,未来需在典型的 MIRI 动物模型中进一步验证 NAT10 的这一非酶活性功能是否同样能有效启动再灌注后的心肌修复程序,从而为改善患者预后提供新的治疗策略。NAT10 在 MIRI 不同病理阶段的时空异质性特征如表 2 所示。

表 2. NAT10 在 MIRI 不同病理阶段的时空异质性特征

Table 2. Spatiotemporal heterogeneity of NAT10 in different pathological stages of MIRI

阶段	典型时间窗	关键病理特征	NAT10 功能
急性损伤期	I/R 后<24 h	氧化应激、铁死亡、急性心肌梗死	促损伤、ac4C 依赖
慢性重塑期	损伤后 1 ~ 4 周	心室扩张、纤维化、泵功能衰竭	保护/维系、ac4C 依赖
修复再生期	恢复期	代谢重编程、心肌细胞增殖	促进修复、非酶活性依赖

4 总结和展望

本文系统综述了 NAT10 在 MIRI 中的核心作用,揭示了其独特的“时空异质性”特征:在急性缺血灌注期,NAT10 主要依赖 ac4C 活性构建正反馈环路,放大铁死亡与细胞凋亡信号;而在慢性重塑期,其基础表达与非酶活性(RNA 结合)则是维持心肌代谢稳态与启动修复程序的关键。NAT10 的这种双重特性及其作用机制的情境依赖性,决定了靶向 NAT10 的干预不能采取简单的“一刀切”式抑制

策略,而需要更为精准的策略。

未来的研究亟待在以下三个维度寻求突破:第一,构建系统性的调控网络。应突破目前对 Mybbp1a、TFEC 等少数编码基因靶点的认知局限,利用 acRIP-seq 等高通量测序技术,重点构建以“NAT10-ac4C 为中心的 ncRNA-表观转录组调控网络”。具体而言,在时间维度上,需重点对比急性再灌注期(6 ~ 24 h)与慢性重塑期(1 ~ 4 周)的 ac4C 修饰差异,以捕捉 NAT10 功能转化的关键时间节点;在空间维度上,除心肌细胞外,还应关注免疫细胞与血管内皮细胞中 NAT10-ac4C 的特异性变化,从而绘制出 MIRI 不同病理阶段的全景式调控图谱。第二,开发基于“时间窗”的精准干预策略。鉴于 NAT10 功能的复杂性,直接且非选择性的长期抑制可能带来潜在风险。未来的药物研发应聚焦更精准的策略,例如:通过基于结构的药物设计,开发仅靶向其乙酰转移酶结构域而不影响 RNA 结合功能的药物;优化给药时间窗,探索仅在再灌注超急性期实施短暂、可逆性抑制的治疗方案,从而在阻断损伤启动的同时保留后期修复能力,最终在最大化心脏保护效应的同时规避远期心力衰竭风险。第三,探索 NAT10-ac4C 轴与现有治疗手段的协同增效机制。在复杂的 MIRI 病理环境中,单一靶点干预往往效果有限,将 NAT10 调控纳入现有的多靶点治疗体系具有重要的应用前景。鉴于 NAT10 抑制剂的开发仍处于早期阶段,从中药单体中筛选天然小分子调节剂具备独特优势。未来的动物实验可设计如下方案进行验证:选取丹参酮ⅡA、人参皂苷等已知具有心血管保护作用的中药单体,构建“中药+NAT10 过表达/敲低”的挽救实验模型,明确这些活性成分是否通过特异性调控 NAT10-ac4C 轴来发挥抗 MIRI 效应。这不仅能阐明中药作用的表观遗传学新机制,也为开发“中药单体+小分子抑制剂”的联合疗法提供实验依据。

总之,对 NAT10-ac4C 轴这一关键调控枢纽的深入研究,不仅能深化对 MIRI 复杂病理机制的理解,更有望通过精准的时空特异性干预策略,为患者带来全新的有效治疗方案与康复希望。

[参考文献]

[1] 国家心血管病中心, 中国心血管健康与疾病报告编写组. 中国心血管健康与疾病报告 2024 概要[J]. 中国循环杂志, 2025, 40(6): 521-559.
National Center for Cardiovascular Diseases, the Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Report on cardiovascular health and diseases in China 2024: an updated summary[J]. Chin Circ J, 2025, 40(6): 521-559.

[2] Heusch G. Myocardial ischaemia-reperfusion injury and cardioprotection in perspective[J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17(12): 773-789.

[3] Miao Z, Leung Y, Fu Y, et al. The dual role of macrophages in MIRI and MI by immunity and inflammation: damage, repair, crosstalk, and therapy[J]. Mediators Inflamm, 2025, 2025(1): 9912957.

[4] Gilbert W V, Nachtergaele S. mRNA regulation by RNA modifications[J]. Annu Rev Biochem, 2023, 92: 175-198.

[5] Arango D, Sturgill D, Alhusaini N, et al. Acetylation of cytidine in mRNA promotes translation efficiency[J]. Cell, 2018, 175(7): 1872-1886.

[6] Liu R, Wubulikasimu Z, Cai R, et al. NAT10-mediated N4-acetylcytidine mRNA modification regulates self-renewal in human embryonic stem cells[J]. Nucleic Acids Res, 2023, 51(16): 8514-8531.

[7] Bártová E, Stixová L, Svobodová KovaríKová A. N4-acetylcytidine and other RNA modifications in epitranscriptome: insight into DNA repair and cancer development[J]. Epigenomics, 2025, 17(6): 411-422.

[8] Liu H, Xu L, Yue S, et al. Targeting N4-acetylcytidine suppresses hepatocellular carcinoma progression by repressing eEF2-mediated HMGB2 mRNA translation[J]. Cancer Commun (Lond), 2024, 44(9): 1018-1041.

[9] Zhu Z, Xing X, Huang S, et al. NAT10 promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells by mediating N4-acetylcytidine modification of gremlin 1[J]. Stem Cells Int, 2021, 2021: 8833527.

[10] Mattei A L, Bailly N, Meissner A. DNA methylation: a historical perspective[J]. Trends Genet, 2022, 38(7): 676-707.

[11] 常 晨, 苏英曼, 苏 强. 非编码 RNA 在冠状动脉微循环障碍中的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2023, 31(9): 806-814.
Chang C, Su Y M, Su Q. Research progress of non-coding RNA in coronary microcirculation disorder[J]. Chin J Arterioscler, 2023, 31(9): 806-814.

[12] Bo X, Li Q, Chen S, et al. Evidence and perspectives on miRNA, circRNA, and lncRNA in myocardial ischemia-reperfusion injury: a bibliometric study[J]. J Cardiothorac Surg, 2025, 20(1): 66.

[13] Zhang W, Gao J, Fan L, et al. ac4C acetylation regulates mRNA stability and translation efficiency in osteosarcoma[J]. Heliyon, 2023, 9(6): e17103.

[14] Zong G, Wang X, Guo X, et al. NAT10-mediated AXL mRNA N4-acetylcytidine modification promotes pancreatic carcinoma progression[J]. Exp Cell Res, 2023, 428(2): 113620.

[15] Xiang Y, Chang H M, Leung P C K, et al. RNA modifications in female reproductive physiology and disease: emerging roles and clinical implications[J]. Hum Reprod Update, 2025, 31(4): 333-360.

[16] Lin J, Xiang Y, Huang J, et al. NAT10 maintains OGA mRNA stability through ac4C modification in regulating oocyte maturation[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 907286.

[17] Chen L, Wang W J, Liu Q, et al. NAT10-mediated N4-acetylcytidine modification is required for meiosis entry and progression in male germ cells[J]. Nucleic Acids Res, 2022, 50(19): 10896-10913.

[18] Balmus G, Larrieu D, Barros A C, et al. Targeting of NAT10 enhances healthspan in a mouse model of human accelerated aging

syndrome[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 1700.
[19] Wang L, Tao Y, Zhai J, et al. The emerging roles of ac4C acetylation "writer" NAT10 in tumorigenesis: a comprehensive review [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 254(Pt 2): 127789.
[20] Arango D, Sturgill D, Yang R, et al. Direct epitranscriptomic regulation of mammalian translation initiation through N4-acetylcytidine [J]. Mol Cell, 2022, 82(15): 2797-2814.
[21] Gamage S T, Khoogar R, Manage S H, et al. Transfer RNA acetylation regulates *in vivo* mammalian stress signaling[J]. bioRxiv, 2024. DOI: 10.1101/2024.07.25.605208.
[22] Deng M, Zhang L, Zheng W, et al. Helicobacter pylori-induced NAT10 stabilizes MDM2 mRNA via RNA acetylation to facilitate gastric cancer progression[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 9.
[23] Hao Y, Li B, Yin F, et al. tRNA-derived small RNA (tsr007330) regulates myocardial fibrosis after myocardial infarction through NAT10-mediated ac4C acetylation of EGR3 mRNA[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2024, 1870(6): 167267.
[24] Li J, Yushanjiang F, Fang Z, et al. NAT10-mediated RNA ac4C acetylation contributes to the myocardial infarction-induced cardiac fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(21): e70141.
[25] Xie L, Zhong X, Cao W, et al. Mechanisms of NAT10 as ac4C writer in diseases[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2023, 32: 359-368.
[26] Qu Z, Pang X, Mei Z, et al. The positive feedback loop of the NAT10/Mybbp1a/p53 axis promotes cardiomyocyte ferroptosis to exacerbate cardiac I/R injury[J]. Redox Biol, 2024, 72: 103145.
[27] Felipe-Abrio B, Carnero A. The tumor suppressor roles of MYBBP1A, a major contributor to metabolism plasticity and stemness[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(1): 254.
[28] Zhao Y, Deng W, Wang Z, et al. P53 regulation upon lipid peroxidation and ferroptosis for intervention against atherogenesis[J]. Curr Med Chem, 2025, 32(18): 3531-3547.
[29] Wang K, Zhou L Y, Liu F, et al. PIWI-interacting RNA HAAPIR regulates cardiomyocyte death after myocardial infarction by promoting NAT10-mediated ac4C acetylation of TFEC mRNA[J]. Adv Sci (Weinh), 2022, 9(8): e2106058.
[30] Zhang K, Li Y, Huang Y, et al. PiRNA in cardiovascular disease: focus on cardiac remodeling and cardiac protection[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2023, 16(4): 768-777.
[31] Zhou Y, Fang Y, Dai C, et al. PiRNA pathway in the cardiovascular system: a novel regulator of cardiac differentiation, repair and regeneration[J]. J Mol Med, 2021, 99(12): 1681-1690.
[32] Xu T, Du T, Zhuang X, et al. Loss of NAT10 reduces the translation of Kmt5a mRNA through ac4C modification in cardiomyocytes and induces heart failure[J]. J Am Heart Assoc, 2024, 13(20): e035714.
[33] Luo J, Cao J, Chen C, et al. Emerging role of RNA acetylation modification ac4C in diseases: current advances and future challenges[J]. Biochem Pharmacol, 2023, 213: 115628.
[34] Islam R A, Rallis C. Ribosomal biogenesis and heterogeneity in development, disease, and aging[J]. Epigenomes, 2023, 7(3): 17.
[35] Shi J, Yang C, Zhang J, et al. NAT10 is involved in cardiac remodeling through ac4C-mediated transcriptomic regulation[J]. Circ Res, 2023, 133(12): 989-1002.
[36] Ryabov V V, Maslov L N, Vyshlov E V, et al. Ferroptosis, a regulated form of cell death, as a target for the development of novel drugs preventing ischemia/reperfusion of cardiac injury, cardiomyopathy and stress-induced cardiac injury[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 897.
[37] 郝艺芳, 李 婷, 牛枫楠, 等. 铁死亡在心肌缺血再灌注损伤中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(12): 1097-1104.
Hao Y F, Li T, Niu F N, et al. Role of ferroptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Chin J Arterioscler, 2024, 32(12): 1097-1104.
[38] Chen H, Lin X, Yi X, et al. SIRT1-mediated p53 deacetylation inhibits ferroptosis and alleviates heat stress-induced lung epithelial cells injury[J]. Int J Hyperthermia, 2022, 39(1): 977-986.
[39] Kumfu S, Sripetchwandee J, Thonusin C, et al. Ferroptosis inhibitor improves cardiac function more effectively than inhibitors of apoptosis and necroptosis through cardiac mitochondrial protection in rats with iron-overloaded cardiomyopathy[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2023, 479: 116727.
[40] Tan C, Wang Y, Zhang X, et al. NAT10 inhibits ferroptosis and promotes the progression of renal clear cell carcinoma by regulating the NFE2L1-GPX4 signaling pathway[J]. PeerJ, 2025, 13: e20224.
[41] Liu Y, Gu W. p53 in ferroptosis regulation: the new weapon for the old guardian[J]. Cell Death Differ, 2022, 29(5): 895-910.
[42] Huang Q, Yao Y, Wang Y, et al. Ginsenoside Rb2 inhibits p300-mediated SF3A2 acetylation at lysine 10 to promote Fscn1 alternative splicing against myocardial ischemic/reperfusion injury[J]. J Adv Res, 2024, 65: 365-379.
[43] Kumazawa T, Nishimura K, Katagiri N, et al. Gradual reduction in rRNA transcription triggers p53 acetylation and apoptosis via MYBBP1A[J]. Sci Rep, 2015, 5(1): 10854.
[44] Li B, Wang K, Cheng W, et al. Recent advances of PIWI-interacting RNA in cardiovascular diseases[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(8): e1770.
[45] Gao X Q, Zhang Y H, Liu F, et al. The piRNA CHAPIR regulates cardiac hypertrophy by controlling METTL3-dependent N6-methyladenosine methylation of Parp10 mRNA[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(11): 1319-1331.
[46] Ma W, Tian Y, Shi L, et al. N-acetyltransferase 10 represses Uqcr11 and Uqcrb independently of ac4C modification to promote heart regeneration[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2137.

(此文编辑 文玉珊)