

· 新进展 ·

RNA 甲基化修饰在肺动脉高压中作用机制研究进展

扫描二维码
查看更多

陈婷珍, 刘佩本, 李艳秀, 左祥荣

【摘要】 肺动脉高压 (PAH) 是一类多病因引起的以肺血管重构为主要特征, 并最终引起右心衰竭和过早死亡的临床综合征。尽管PAH临床诊治取得明显进展, 但疗效仍不能令人满意, 患者5年生存率较低, 且其发病机制复杂, 目前仍未完全阐明。RNA甲基化修饰作为表观遗传学修饰中的第三大研究领域, 其主要通过甲基转移酶 (Writers)、去甲基化酶 (Erasers) 和甲基识别蛋白 (Readers) 三类蛋白可逆地写入、移除和读取甲基, 在不改变基因序列的情况下对细胞增殖、凋亡、代谢等细胞生物学行为发挥重要作用。RNA甲基化修饰在肿瘤、心血管疾病、免疫与代谢性疾病等的发生发展中起着关键的调节作用, 此外, 其也参与了PAH的发生发展, 并给PAH的治疗带来了新的希望。本研究综述了RNA甲基化修饰的种类及作用, N^6 -甲基腺嘌呤 (m^6A)、5-甲基胞嘧啶 (m^5C) 和7-甲基鸟苷 (m^7G) 修饰在PAH中的作用机制, 以期为研究者提供新思路。

【关键词】 肺动脉高压; RNA甲基化; 表观基因组学; 综述

【中图分类号】 R 541.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.240

Research Progress on the Mechanism of RNA Methylation Modifications in Pulmonary Arterial Hypertension CHEN Tingzhen, LIU Peiben, LI Yanxiu, ZUO Xiangrong

Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: ZUO Xiangrong, E-mail: 13913979197@139.com

【Abstract】 Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a clinical syndrome caused by various etiologies, mainly characterized by pulmonary vascular remodeling, ultimately leading to right heart dysfunction and premature death. Despite the significant advances in the clinical management of PAH, the outcome is still unsatisfactory and the 5-year survival rate of the patients remains low, and the pathogenesis of PAH is complex, which is still not fully elucidated. RNA methylation modification, as the third major research field in epigenetic modification, mainly exerts its important effects on biological behaviors such as proliferation, apoptosis, and metabolism through the reversible writing, erasing, and reading of methylation by the three types of proteins known as methyltransferases (Writers), demethylases (Erasers), and methyl recognition proteins (Readers), and without changing the gene sequence. RNA methylation modification plays a key regulatory role in the occurrence and development of tumors, cardiovascular diseases, immune and metabolic disorders, etc., RNA methylation modification is also involved in the occurrence and development of PAH and hold new promise for the treatment of PAH. This study reviews the types and effects of RNA methylation modification, as well as the mechanisms of action of N^6 -methyladenosine (m^6A), 5-methylcytosine (m^5C), and 7-methylguanosine (m^7G) modifications in PAH, in order to provide new insights for researchers.

【Key words】 Pulmonary arterial hypertension; RNA methylation; Epigenomics; Review

肺高血压 (pulmonary hypertension, PH) 目前被定义为静息时肺动脉平均压 (mean pulmonary artery pressure, mPAP) >20 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) [1]。肺动脉高压 (pulmonary arterial hypertension, PAH) 是PH分类中的第一大

类, 其以肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PASMCs) 异常增殖和内皮细胞分泌功能紊乱导致的管壁增厚、肺血管重构为病理特征, 而不可逆的肺血管重构和肺动脉压持续升高会进一步导致右心衰竭, 从而导致患者死亡 [2-3]。PAH的发病机制复杂, 目前关于PAH的治疗主要为扩张肺血管, 但研究报道, 经积极治疗的PAH患者的5年生存率为70%左右, 且治疗费用昂贵、临床预后差 [4]。大量临床前研究重点关注抗炎、抑制PASMCs增殖、促PASMCs凋亡及免疫调节等机制以寻求PAH的精准治疗方案, 但在临床上仍未取得突破性进展 [5]。因此, 进一步阐明PAH的细胞分子机制, 进而寻找潜在的特异性治疗靶点是当前学术界关注的热点。

RNA甲基化修饰作为表观遗传学修饰领域调控转录后基因表达的关键过程, 可广泛参与真核细胞生物的生命活动,

基金项目: 江苏省“333高层次人才培养工程”项目 (2022-3-25-045); 江苏省青年医学人才项目 (QNRC2016557); 江苏省高层次人才卫生人才“六个一工程”拔尖人才科研项目 (LGY2019067); 中华国际医学交流基金会心血管多学科整合思维研究基金项目 (Z-2016-23-2101-33); 南京医科大学第一附属医院青年基金培育计划 (PY2022016)

作者单位: 210029江苏省南京市, 南京医科大学第一附属医院重症医学科

通信作者: 左祥荣, E-mail: 13913979197@139.com

并作为各种生物生长发育过程的关键调节因子,在不改变基因序列的情况下其可通过调控甲基的可逆修饰而影响细胞内的基因表达^[6]。大量研究表明, RNA甲基化修饰在肿瘤、心血管疾病、代谢性疾病等疾病的发生发展中起着关键的调节作用,其已成为未来治疗这些疾病的潜在靶点^[7-12]。近年来有关RNA甲基化修饰在PAH发病中的作用也逐渐引起国内外学者的重视^[13-14]。本文旨在探讨RNA甲基化修饰在PAH发生发展中的作用机制,以期对RNA表观遗传学在PAH中的机制研究、精准治疗以及预后判断提供新思路。

1 RNA甲基化修饰概述

1.1 RNA甲基化修饰的种类和作用 RNA修饰是一种转录水平的调控方式,其广泛分布在包括信使RNA (messenger RNA, mRNA)、转运RNA (transfer RNA, tRNA)、核糖体RNA (ribosomal RNA, rRNA)、长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA)和微小RNA (microRNA, miRNA)在内的150多种RNA上。1974年, N⁶-甲基腺嘌呤 (N⁶-methyladenosine, m⁶A) 修饰首次在细胞mRNA上被发现,其是mRNA中丰度最高的甲基化修饰形式,被认为是目前最普遍、最丰富的一种RNA修饰方式,在多种生物的生长发育及代谢过程中发挥着重要的生物学作用^[15-16]。m⁶A失调可能会导致炎症、心血管疾病、肿瘤、免疫系统疾病的发生^[17-18]。除此之外,非编码RNA (non-coding RNA, ncRNA) 的m⁶A在细胞的生理功能中也起着关键作用,约67%的mRNA的m⁶A峰3'-UTR有ncRNA的结合位点^[19]。除m⁶A外, RNA甲基化修饰还包括N¹-甲基腺嘌呤 (N¹-methyladenosine, m¹A)、5-甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, m⁵C)和7-甲基鸟苷 (7-methylguanosine, m⁷G)修饰。作为新型RNA甲基化修饰, m⁵C修饰和m⁷G修饰的作用也在mRNA及ncRNA中被证实,二者均可调节RNA转录、翻译、出核及稳定性等^[20-22],且在细胞增殖分化、细胞凋亡、应激等生物学功能中起着关键作用^[23]。

1.2 m⁶A修饰主要蛋白及其功能 m⁶A修饰主要蛋白有三类:甲基转移酶 (Writers) 可以催化m⁶A的发生;去甲基化酶 (Erasers) 可以催化去甲基化过程;甲基识别蛋白 (Readers) 通过直接或间接与甲基化位点结合而促进翻译表达。

1.2.1 Writers Writers主要包括甲基转移酶样3 (methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶样14 (methyltransferase-like 14, METTL14)、Wilm肿瘤1相关蛋白 (Wilms tumor 1-associated protein, WTAP)。METTL3作为第一个被发现的Writers,以S-腺苷甲硫氨酸 (S-adenosyl methionine, SAM) 作为甲基供体的催化亚基,但其与METTL14一起成体系才有活性^[24]。METTL14主要起支撑、稳定复合物的作用,并能够识别特定的5'-RRACH-3'序列,将其作为催化底物^[25]。一项来自斑马鱼的研究表明, WTAP为Writers中唯一没有催化活性的亚基,其能够将WTAP-METTL3-METTL14复合物募集并锚定到富含mRNA前体加工因子的核斑点,该核斑点是m⁶A动态调节的发生部位, WTAP在RNA选择性剪接和基因表达中至关重要^[26]。

1.2.2 Erasers Erasers包括脂肪量和肥胖相关蛋白 (fat mass

and obesity-associated protein, FTO) 和AlkB同源蛋白5 (AlkB homolog 5, ALKBH5)。FTO与核斑点标志分子SC35和转录酶RNA Pol II有共定位,并可募集到核斑点擦除mRNA上的m⁶A修饰位点。ALKBH5属于 α -酮戊二酸盐依赖型双加氧酶,其表达下调后细胞质中的mRNA表达降低, m⁶A明显升高,其有催化Erasers活性并调控mRNA输出和RNA代谢的作用^[25]。

1.2.3 Readers Readers主要有YTH结构域蛋白家族 (YTH domain family protein, YTHDF) 1、YTHDF2、YTHDF3、YT512-同源结构域蛋白 (YT512-B homology domain-containing protein, YTHDC) 1、YTHDC2、异质核糖核蛋白 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP) 家族、胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白 (insulin-like growth factor 2 binding protein, IGF2BP) 1、IGF2BP2、IGF2BP3等^[26-27]。其中YTHDF1具有募集翻译的起始复合物以促进翻译的作用,且YTHDF1和YTHDF2、YTHDF3均具有运输mRNA、促进RNA降解的作用^[28]。此外, YTHDF2还可以促进mRNA的剪切。YTHDC1主要与mRNA的可变剪切和核转运作用有关^[29-30]。此外, YTHDC1还可以迅速结合ncRNA如X染色体失活特异转录子 (X-inactive specific transcript, XIST)、富核转录因子1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1) 和肺腺癌转移相关转录子1 (metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1) 上的m⁶A位点,进而介导ncRNA的m⁶A修饰^[31]。YTHDC2可结合的m⁶A位点较少,通常以选择性结合的方式与甲基化位点结合并促进mRNA翻译。有研究表明, YTHDC2可以通过招募5'-3'的外切核糖核酸酶Xrn1而促进RNA降解^[32]。HNRNP家族主要起识别功能, HNRNP A2/B1被报道可识别初级miRNA的m⁶A, 修饰从而促进其加工^[33]。除此之外, IGF2BP1、IGF2BP2、IGF2BP3也可识别m⁶A修饰并通过m⁶A修饰依赖而促进mRNA的稳定和翻译作用^[34]。

综上, m⁶A修饰主要通过Writers、Erasers、Readers动态调控mRNA的转录、翻译、剪接、折叠、降解和输出,进而在基因表达和各种生命活动中发挥关键作用^[35]。

2 m⁶A修饰在PAH中的作用机制

2.1 Writers主要蛋白METTL3和Readers主要蛋白YTHDF在PAH中的作用机制 m⁶A修饰在PAH发生发展中的作用已引起许多学者的关注,其中Writers主要蛋白METTL3在PAH中的作用研究得最为深入。为了探讨低氧导致的PAH中m⁶A修饰的变化, XU等^[36]检测了新生SD大鼠PAH模型中总m⁶A修饰以及Writers主要蛋白的变化,结果发现,总m⁶A修饰没有明显变化,但除了WTAP表达无差异外,其他Writers主要蛋白表达均下调;然后通过RNA甲基化免疫共沉淀高通量测序 (methylated RNA immunoprecipitation sequencing, MeRIP-seq) 和基因本体 (gene ontology, GO) 技术分析得出, PAH的发展可能与低氧导致的METTL3持续低表达影响了PAH血管相关基因的m⁶A修饰有关。该研究揭示了m⁶A修饰可能是调节低氧导致的PAH和肺发育关键基因表观遗传修饰的一种生物标志物,且m⁶A修饰可能是PAH潜在的治疗靶点。然而, m⁶A修饰与PAH之间的具体调控机制以及如何通过调控m⁶A修饰来治疗PAH仍需要进一步探索。QIN等^[37]通过体内外实验发

现,低氧诱导的PASCs异常增殖和成年大鼠PAH模型中 m^6A 修饰和METTL3表达升高,被阅读蛋白YTHDF2识别后促进其关键靶基因PTEN的降解,从而促进PASCs增殖和迁移,提示METTL3可能通过影响PASCs的功能而调控PAH。该研究不仅证实了 m^6A 修饰通过调控PASCs增殖和迁移来导致PAH,而且进一步表明了Writers主要蛋白METTL3作为PAH中 m^6A 修饰潜在治疗靶点的可能性及其机制。

同时, METTL3失调介导的PASCs异常增殖和血管重构过程中Readers主要蛋白YTHDF的作用也引起了关注。HU等^[38]在多种PAH模型中发现总 m^6A 修饰、YTHDF1表达水平升高,并首次验证了YTHDF1通过促进黑色素瘤抗原家族D1 (melanoma antigen family D1, MAGED1) 的翻译而促进PASCs增殖和肺血管重构,从而导致PAH的发生发展,且METTL3也参与了这一过程。以上研究表明, METTL3和YTHDF的相互作用可能在PAH的 m^6A 修饰中起着重要作用,但这种作用还需要进一步研究验证。

综上所述, METTL3在被YTHDF识别后介导PASCs异常增殖和肺血管重构的具体机制可能为通过靶向调控 m^6A 修饰来治疗PAH提供了最有前途和吸引力的方法。

2.2 Writers和Readers的其他蛋白在PAH中的作用机制 METTL14作为另一个比较重要的Writers的主要蛋白,在PAH发生中至关重要。ZHOU等^[39]研究发现,在小鼠PAH模型和PASCs中 m^6A 修饰、METTL14和YTHDF2表达增加,而特异性敲除PASCs中的Setd2可降低METTL14表达水平,逆转低氧导致的右心室收缩压、平均动脉压及mPAP升高,提示Setd2和METTL14是防治PAH及保护右心功能的靶点,但具体机制还有待进一步探究。LIU等^[40]研究也发现, PAH患者和小鼠PAH模型肺组织中总 m^6A 修饰和METTL14表达水平升高,并通过 m^6A -RIP首次发现YTHDF2可通过调节METTL14与GRAP的结合、抑制RAS/ERK信号通路而抑制PASCs的过度增殖和迁移,进而减轻PAH。该研究第一次突出了甲基化修饰GRAP的功能,为以METTL14/YTHDF2/GRAP轴为靶点治疗PAH提供了依据。更重要的是,这两项研究不仅更新了研究者对除METTL3外的甲基化转移酶调控PASCs增殖在PAH中的作用的认知,也为寻找新的治疗PAH的表观遗传学靶点提供了充分的证据。

除此之外, CHEN等^[41]研究发现,肺动脉中METTL14表达水平升高可导致血管钙化,这为探索METTL14治疗PAH机制研究提供了新的思路和研究方向。虽然目前关于WTAP在PAH发生发展中作用的研究相对较少,但其作用不容忽视。XIN等^[42]首次提出, WTAP介导的谷胱甘肽过氧化物酶4的 m^6A 修饰会触发PASCs中的铁死亡和肺纤维化,但其介导的 m^6A 修饰在PAH形成中的具体作用尚不清楚。

2.3 Erasers在PAH中的作用机制 既往研究显示,大鼠PAH模型中FTO和ALKBH5表达水平降低^[36-37, 41]。ZENG等^[43]通过GO功能富集分析发现, FTO和ALKBH5可能通过调节炎症、糖酵解相关基因和血小板衍生生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 信号通路相关基因等的表达而参与PAH的发生。目前关于FTO和ALKBH5介导 m^6A 修饰而参与PAH

的研究尚浅,但其潜在的研究价值和临床意义却见微知著。MATHIALAGAN等^[44]研究发现, FTO过表达能抑制心肌纤维化并促进血管生成,但FTO表达升高能否促进PAH血管新生还需要进一步验证。这也意味着FTO和ALKBH5调控PAH的机制研究空间非常大,深入研究FTO和ALKBH5表达降低是否参与调控PASCs增殖和迁移是PAH治疗的新靶点。

2.4 ncRNA m^6A 修饰在PAH中的作用机制 除mRNA外, ncRNA也含有丰富的 m^6A 修饰。lncRNA和miRNA在肺血管重塑中至关重要^[45-46]。目前关于ncRNA m^6A 修饰的研究大多聚焦于肿瘤的发生,对PAH的关注较少。2020年, SU等^[47]首次揭示环状RNA (circular RNA, circRNA) 即circXpo6和circTmtc3的 m^6A 修饰降低会通过circRNA-miRNA-mRNA表达网络而促进PASCs增殖,这为ncRNA m^6A 修饰在PAH中的机制研究提供了新的思路和方向。一项研究提示, HNRNPA2/B1可能通过与lncRNA/miRNA/mRNA相互作用、促进PASCs表型转换而在PAH中发挥作用^[13], 但该结论仍需要进一步研究验证。

3 m^5C 修饰在PAH中的作用机制

与 m^6A 修饰类似, m^5C 修饰也主要依赖Writers、Erasers及Readers的调节而发挥生物学功能,如调节mRNA的转运、RNA的稳定性、翻译、线粒体活性等^[48]。 m^5C 修饰的Writers主要有NOL1/NOP2/sun (NSUN) 甲基转移酶和DNA甲基转移酶类似物DNMT2; m^5C 修饰的Readers主要有Aly/REF输出因子 (Aly/REF export factor, ALYREF) 和Y-框结合蛋白1 (Y-box binding protein 1, YBX1); m^5C 修饰的Erasers指10-11易位蛋白 (ten-eleven translocation, TET) 1、TET2、TET3^[49]。

HIRAIDE等^[50]报道, 145例日本PAH患者中TET2突变的频率较高。此外, POTUS等^[51]研究发现, 0.39%的PAH患者有12个TET2突变, 且TET2基因敲除小鼠会发生不良肺血管重构和炎症,并发展为PAH。不同种族PAH患者白细胞甲基转移酶和去甲基化酶的表达存在差异,并且与PAH严重程度相关:西班牙裔/非洲裔美国PAH患者DNA甲基转移酶1和TET2、TET3的表达水平高于高加索PAH患者,肺毛细血管楔压也更高^[52]。

4 m^7G 修饰在PAH中的作用机制

作为新型RNA甲基化修饰, m^7G 修饰在PAH中的研究较少,但已经得到学者的关注。研究显示, m^7G 修饰基因表达与PAH的发生有关^[53]。 m^7G 修饰在真核生物mRNA中是带正电荷的5'帽修饰,同时也普遍存在于rRNA、tRNA和lncRNA中, WANG等^[54]研究发现,大鼠PAH模型中lncRNA m^7G 修饰降低,并首次进行全转录组分析,结果显示,上调的 m^7G lncXR_591973和 m^7G lncXR_592398可能参与PAH的血管平滑肌收缩过程。这为lncRNA m^7G 修饰在PAH中作用的潜在分子机制的研究提供了新方向。此外, WANG等^[55]在PAH患者与正常人肺组织中筛选出15种 m^7G 修饰差异基因,通过聚类分析发现,鉴定出的3个PAH新型诊断基因——CYFIP1、EIF4E、IFIT5在多种免疫细胞 (如活化的 CD_4^+ T淋巴细胞、调节性T淋巴细胞、辅助型T淋巴细胞2或CD56自然杀伤细胞、骨髓来源的抑制性细胞和单核细胞) 中的表达水平存在差异。提示

PAH和肿瘤同样需要免疫细胞创造的炎症微环境,这或许与血管重塑过程有关,这为进一步研究m⁷G修饰作为PAH治疗靶点提供了新的方向。

5 小结与展望

PAH被认为是一种特殊的“心血管癌症”,患者5年生存率低,其发病机制复杂,目前药物治疗效果有限、不良反应多且治疗费用高昂。随着医疗及科研技术的发展,RNA甲基化修饰不仅开辟了表观遗传修饰调控PAH研究的新领域,且多项研究提示RNA甲基化修饰可通过多种作用机制促进PAH的发生发展,其中Writers、Erasers及Readers在PAH动物模型中加重或缓解肺血管重塑和右心室肥厚的作用机制正逐渐被揭示,尤其是m⁶A修饰中的METTL3。RNA甲基化修饰及其蛋白在PAH中的主要作用见表1。未来靶向调控m⁶A修饰有望成为治疗PAH的新靶点。

未来有很多潜在价值较大的蛋白和机制值得深入探究。首先,Erasers中的FTO和ALKBH5尽管在肿瘤、代谢性疾病中的研究较为深入,但目前其在PAH中的研究还有待进一步拓展;其次,对于PAH中m⁵C修饰的研究目前仅停留在临床研究方面;最后,m⁷G修饰在PAH中的作用机制成为新的研究热点,但目前还需要深入探讨其具体的作用机制,才能更全面

地揭示RNA甲基化修饰在PAH发生发展中的作用及寻找潜在的治疗靶点。

作者贡献:陈婷珍、刘佩本进行文章的构思与设计,论文撰写;陈婷珍、刘佩本、李艳秀进行资料收集;陈婷珍进行资料整理;李艳秀进行论文的修订;左祥荣负责文章的质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HUMBERT M, KOVACS G, HOEPER M M, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [J]. Eur Heart J, 2022, 43 (38): 3618-3731. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac237.
- [2] HASSOUN P M. Pulmonary arterial hypertension [J]. N Engl J Med, 2021, 385 (25): 2361-2376. DOI: 10.1056/NEJMra2000348.
- [3] SOUTHGATE L, MACHADO R D, GRÄF S, et al. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension [J]. Nat Rev Cardiol, 2020, 17 (2): 85-95. DOI: 10.1038/s41569-019-0242-x.
- [4] ZOLTY R. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: the old and the new [J]. Pharmacol Ther, 2020, 214: 107576. DOI:

表1 RNA甲基化修饰及其蛋白在PAH中的主要作用
Table 1 Major functions of proteins of RNA methylation modifications in PAH

RNA甲基化修饰类型	蛋白/ncRNA	研究对象	表达情况	主要功能	参考文献
m ⁶ A修饰	Writers/Readers				
	METTL3	低氧2周诱导的新生SD大鼠PAH模型	下调	影响PAH血管相关基因m ⁶ A修饰的表达	[36]
	METTL3和YTHDF2	低氧4周诱导的成年大鼠PAH模型和低氧诱导的PASCs异常增殖	上调	促进PTEN的降解,导致PASCs增殖和迁移	[37]
	YTHDF1 (有METTL3参与)	PAH患者、低氧4周/SU5416诱导的小鼠PAH模型、MCT诱导的大鼠PAH模型、PASCs	上调	促进MAGED1的翻译,抑制PASCs增殖和肺血管重构	[38]
	Setd2和METTL14	低氧诱导的成年小鼠PAH模型和PASCs	上调	导致右心室收缩压、平均动脉压及mPAP升高	[39]
	YTHDF2和METTL14	PAH患者、cHx/SU诱导的小鼠PAH模型	上调	YTHDF2可调节METTL14与GRAP的结合,抑制PASCs过度增殖和迁移	[40]
	METTL14	PAH患者、低氧诱导的大鼠PAH模型和PASCs	上调	促进血管钙化	[41]
	WTAP	低氧诱导的大鼠PAH模型和PASCs	上调	引发PASCs中的铁死亡和肺纤维化	[42]
	HNRNPA2/B1	MCT诱导的大鼠PAH模型	上调	与lncRNA/miRNA/mRNA相互作用,促进PASCs表型转换	[13]
	Erasers				
m ⁵ C修饰	FTO/ALKBH5-YTHDF1	MCT诱导的大鼠PAH模型	下调	调节炎症、糖酵解、ECM受体相互作用和PDGF信号通路	[43]
	FTO	心肌梗死小鼠	下调	抑制心肌纤维化并促进血管生成	[44]
	circXpo6和circTmtc3	低氧诱导的大鼠PAH模型	下调	促进PASCs增殖	[47]
m ⁷ G修饰	Erasers				
	TET2	日本PAH患者	突变	-	[50]
m ⁷ G修饰	TET2	PAH患者	突变	参与肺血管重构和炎症反应	[51]
	lncXR_591973	低氧诱导的大鼠PAH模型	下调	参与血管平滑肌收缩	[54]
	lncXR_592398	PAH患者	-	促进炎症微环境	[55]

注: -表示无此项内容; ncRNA=非编码RNA, m⁶A=N⁶-甲基腺嘌呤, Writers=甲基转移酶, Readers=去甲基化酶, METTL=甲基转移酶样, PAH=肺动脉高压, YTHDF=YTH结构域蛋白家族, PASCs=肺动脉平滑肌细胞, MCT=野百合碱, MAGED1=抗原家族D1, mPAP=肺动脉平均压, WTAP=Wilm肿瘤1-相关蛋白, HNRNP=异质核糖核蛋白, lncRNA=长链非编码RNA, miRNA=微小RNA, mRNA=信使RNA, Erasers=去甲基化酶, FTO=肥胖相关蛋白, ALKBH5=AlkB同源蛋白5, ECM=细胞外基质, PDGF=血小板衍生生长因子, m⁵C=5-甲基胞嘧啶, TET=10-11易位蛋白, m⁷G=7-甲基鸟苷

- 10.1016/j.pharmthera.2020.107576.
- [5] CHRISTOU H, KHALIL R A.Mechanisms of pulmonary vascular dysfunction in pulmonary hypertension and implications for novel therapies [J] .Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2022, 322 (5) : H702–724.DOI: 10.1152/ajpheart.00021.2022.
 - [6] FEINBERG A P.The key role of epigenetics in human disease prevention and mitigation [J] .N Engl J Med, 2018, 378 (14) : 1323–1334.DOI: 10.1056/NEJMra1402513.
 - [7] AN Y Y, DUAN H.The role of m⁶A RNA methylation in cancer metabolism [J] .Mol Cancer, 2022, 21 (1) : 14.DOI: 10.1186/s12943-022-01500-4.
 - [8] QIN Y H, LI L Q, LUO E F, et al.Role of m⁶A RNA methylation in cardiovascular disease (review) [J] .Int J Mol Med, 2020, 46 (6) : 1958–1972.DOI: 10.3892/ijmm.2020.4746.
 - [9] YANG B C, WANG J Q, TAN Y, et al.RNA methylation and cancer treatment [J] .Pharmacol Res, 2021, 174: 105937.DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105937.
 - [10] YOU Y Z, FU Y D, HUANG M J, et al.Recent advances of m⁶A demethylases inhibitors and their biological functions in human diseases [J] .Int J Mol Sci, 2022, 23 (10) : 5815.DOI: 10.3390/ijms23105815.
 - [11] ZHANG Y H, GENG X C, LI Q, et al.m⁶A modification in RNA: biogenesis, functions and roles in gliomas [J] .J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39 (1) : 192.DOI: 10.1186/s13046-020-01706-8.
 - [12] ZHOU W W, WANG C H, CHANG J, et al.RNA methylations in cardiovascular diseases, molecular structure, biological functions and regulatory roles in cardiovascular diseases [J] .Front Pharmacol, 2021, 12: 722728.DOI: 10.3389/fphar.2021.722728.
 - [13] ZHENG H, HUA J, LI H P, et al.Comprehensive analysis of the expression of N⁶-methyladenosine RNA methylation regulators in pulmonary artery hypertension [J] .Front Genet, 2022, 13: 974740.DOI: 10.3389/fgene.2022.974740.
 - [14] BONNET S, GOMEZ D.RNA methylation: a new regulator of vascular remodeling in pulmonary hypertension [J] .Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203 (9) : 1060–1062.DOI: 10.1164/rccm.202011-4185ED.
 - [15] FENG J, ZHANG T, SOREL O, et al.Global profiling reveals common and distinct N⁶-methyladenosine (m⁶A) regulation of innate immune responses during bacterial and viral infections [J] .Cell Death Dis, 2022, 13 (3) : 234.DOI: 10.1038/s41419-022-04681-4.
 - [16] YANG Y, HSU P J, CHEN Y S, et al.Dynamic transcriptomic m⁶A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism [J] .Cell Res, 2018, 28 (6) : 616–624.DOI: 10.1038/s41422-018-0040-8.
 - [17] JIANG X L, LIU B Y, NIE Z, et al.The role of m⁶A modification in the biological functions and diseases [J] .Signal Transduct Target Ther, 2021, 6 (1) : 74.DOI: 10.1038/s41392-020-00450-x.
 - [18] YI Y C, CHEN X Y, ZHANG J, et al.Novel insights into the interplay between m⁶A modification and noncoding RNAs in cancer [J] .Mol Cancer, 2020, 19 (1) : 121.DOI: 10.1186/s12943-020-01233-2.
 - [19] CHEN Y, LIN Y, SHU Y Q, et al.Interaction between N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification and noncoding RNAs in cancer [J] .Mol Cancer, 2020, 19 (1) : 94.DOI: 10.1186/s12943-020-01207-4.
 - [20] HE Y T, SHI Q M, ZHANG Y Z, et al.Transcriptome-wide 5-methylcytosine functional profiling of long non-coding RNA in hepatocellular carcinoma [J] .Cancer Manag Res, 2020, 12: 6877–6885.DOI: 10.2147/CMAR.S262450.
 - [21] HE Y T, ZHANG Q Y, ZHENG Q Y, et al.Distinct 5-methylcytosine profiles of circular RNA in human hepatocellular carcinoma [J] .Am J Transl Res, 2020, 12 (9) : 5719–5729.
 - [22] MALBEC L, ZHANG T, CHEN Y S, et al.Dynamic methylome of internal mRNA N⁷-methylguanosine and its regulatory role in translation [J] .Cell Res, 2019, 29 (11) : 927–941.DOI: 10.1038/s41422-019-0230-z.
 - [23] LI M Y, TAO Z J, ZHAO Y Q, et al.5-methylcytosine RNA methyltransferases and their potential roles in cancer [J] .J Transl Med, 2022, 20 (1) : 214.DOI: 10.1186/s12967-022-03427-2.
 - [24] WANG X, FENG J, XUE Y, et al.Structural basis of N (6) -adenosine methylation by the METTL3-METTL14 complex [J] .Nature, 2016, 534 (7608) : 575–578.DOI: 10.1038/nature18298.
 - [25] LIANG J X, SUN J W, ZHANG W, et al.Novel insights into the roles of N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification and autophagy in human diseases [J] .Int J Biol Sci, 2023, 19 (2) : 705–720.DOI: 10.7150/ijbs.75466.
 - [26] LEE Y J, CHOE J, PARK O H, et al.Molecular mechanisms driving mRNA degradation by m⁶A modification [J] .Trends Genet, 2020, 36 (3) : 177–188.DOI: 10.1016/j.tig.2019.12.007.
 - [27] 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.DOI: 10.1186/s12943-021-01356-0.
 - [28] KENNEDY E M, BOGERD H P, KORNEPATI A V, et al.Posttranscriptional m (6) a editing of HIV-1 mRNAs enhances viral gene expression [J] .Cell Host Microbe, 2016, 19 (5) : 675–685.DOI: 10.1016/j.chom.2016.04.002.
 - [29] ROUNDTREE I A, LUO G Z, ZHANG Z J, et al.YTHDC1 mediates nuclear export of N⁶-methyladenosine methylated mRNAs [J] .Elife, 2017, 6: e31311.DOI: 10.7554/eLife.31311.
 - [30] XU C, WANG X, LIU K, et al.Structural basis for selective binding of m⁶A RNA by the YTHDC1 YTH domain [J] .Nat Chem Biol, 2014, 10 (11) : 927–929.DOI: 10.1038/nchembio.1654.
 - [31] WIDAGDO J, ANGGONO V, WONG J J L.The multifaceted effects of YTHDC1-mediated nuclear m⁶A recognition [J] .Trends Genet, 2022, 38 (4) : 325–332.DOI: 10.1016/j.tig.2021.11.005.
 - [32] KRETSCHMER J, RAO H, HACKERT P, et al.The m⁶A reader protein YTHDC2 interacts with the small ribosomal subunit and the 5'-3' exoribonuclease XRN1 [J] .RNA, 2018, 24 (10) :

- 1339–1350.DOI: 10.1261/rna.064238.117.
- [33] 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.DOI: 10.1016/j.cell.2015.08.011.
- [34] HUANG H L, WENG H Y, SUN W J, et al.Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation [J].Nat Cell Biol, 2018, 20 (3): 285–295. DOI: 10.1038/s41556-018-0045-z.
- [35] ZACCARA S, RIES R J, JAFFREY S R.Reading, writing and erasing mRNA methylation [J].Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20 (10): 608–624.DOI: 10.1038/s41580-019-0168-5.
- [36] XU S S, XU X F, ZHANG Z M, et al.The role of RNA m⁶A methylation in the regulation of postnatal hypoxia-induced pulmonary hypertension [J].Respir Res, 2021, 22 (1): 121. DOI: 10.1186/s12931-021-01728-6.
- [37] QIN Y H, QIAO Y, LI L Q, et al.The m⁶A methyltransferase METTL3 promotes hypoxic pulmonary arterial hypertension [J].Life Sci, 2021, 274: 119366.DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119366.
- [38] HU L, WANG J, HUANG H J, et al.YTHDF1 regulates pulmonary hypertension through translational control of MAGED1 [J].Am J Respir Crit Care Med, 2021, 203 (9): 1158–1172. DOI: 10.1164/rccm.202009-3419OC.
- [39] ZHOU X L, HUANG F J, LI Y, et al.SEDT2/METTL14-mediated m⁶A methylation awakening contributes to hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension in mice [J].Aging, 2021, 13 (5): 7538–7548.DOI: 10.18632/aging.202616.
- [40] LIU P F, ZHANG A K, DING Z, et al.m⁶A modification-mediated GRAP regulates vascular remodeling in hypoxic pulmonary hypertension [J].Am J Respir Cell Mol Biol, 2022, 67 (5): 574–588.DOI: 10.1165/rcmb.2021-0429OC.
- [41] CHEN J, NING Y C, ZHANG H, et al.METTL14-dependent m⁶A regulates vascular calcification induced by indoxyl sulfate [J].Life Sci, 2019, 239: 117034.DOI: 10.1016/j.lfs.2019.117034.
- [42] XIN W, HE S, DU Y, et al.WTAP-mediated GPX4 m⁶A methylation triggers PSMCs ferroptosis and pulmonary vascular fibrosis in pulmonary artery hypertension [J].Authorea, 2021. DOI: 10.22541/au.162872052.24960786/v1.
- [43] ZENG Y H, HUANG T, ZUO W Y, et al.Integrated analysis of m⁶A mRNA methylation in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension [J].Aging, 2021, 13 (14): 18238–18256.DOI: 10.18632/aging.203230.
- [44] 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.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033794.
- [45] HAN Y, ALI M K, DUA K, et al.Role of long non-coding RNAs in pulmonary arterial hypertension [J].Cells, 2021, 10 (8): 1892.DOI: 10.3390/cells10081892.
- [46] LI Y J, LI L, QIAN Z J, et al.Phosphatidylinositol 3-kinase-DNA methyltransferase 1-miR-1281-histone deacetylase 4 regulatory axis mediates platelet-derived growth factor-induced proliferation and migration of pulmonary artery smooth muscle cells [J].J Am Heart Assoc, 2018, 7 (6): e007572.DOI: 10.1161/JAHA.117.007572.
- [47] SU H, WANG G W, WU L F, et al.Transcriptome-wide map of m⁶A circRNAs identified in a rat model of hypoxia mediated pulmonary hypertension [J].BMC Genomics, 2020, 21 (1): 39.DOI: 10.1186/s12864-020-6462-y.
- [48] BALACHANDER K, PRIYADHARSINI J V, ROY A, et al.Emerging role of RNA m⁵C modification in cardiovascular diseases [J].J Cardiovasc Transl Res, 2023, 16 (3): 598–605.DOI: 10.1007/s12265-022-10336-8.
- [49] BOHNSACK K E, HÖBARTNER C, BOHNSACK M T. Eukaryotic 5-methylcytosine (m⁵C) RNA methyltransferases: mechanisms, cellular functions, and links to disease [J].Genes, 2019, 10 (2): 102.DOI: 10.3390/genes10020102.
- [50] HIRAIDE T, SUZUKI H, SHINYA Y, et al.TET2 variants in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension [J].CJC Open, 2021, 4 (4): 416–419.DOI: 10.1016/j.cjco.2021.11.008.
- [51] POTUS F, PAUCIULO M W, COOK E K, et al.Novel mutations and decreased expression of the epigenetic regulator TET2 in pulmonary arterial hypertension [J].Circulation, 2020, 141 (24): 1986–2000.DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044320.
- [52] D'ADDARIO C A, LANIER G M, JACOB C, et al.Differences in the expression of DNA methyltransferases and demethylases in leukocytes and the severity of pulmonary arterial hypertension between ethnic groups [J].Physiol Rep, 2022, 10 (10): e15282.DOI: 10.14814/phy2.15282.
- [53] DAVE J, JAGANA V, JANOSTIAK R, et al.Unraveling the epigenetic landscape of pulmonary arterial hypertension: implications for personalized medicine development [J].J Transl Med, 2023, 21 (1): 477.DOI: 10.1186/s12967-023-04339-5.
- [54] WANG H, CHEN R B, ZHANG S N, et al.N⁷-methylguanosine modification of lncRNAs in a rat model of hypoxic pulmonary hypertension: a comprehensive analysis [J].BMC Genomics, 2022, 23 (1): 33.DOI: 10.1186/s12864-021-08188-8.
- [55] WANG D S, MO Y F, ZHANG D F, et al.Analysis of m⁷G methylation modification patterns and pulmonary vascular immune microenvironment in pulmonary arterial hypertension [J].Front Immunol, 2022, 13: 1014509.DOI: 10.3389/fimmu.2022.1014509.

(收稿日期: 2023-03-30; 修回日期: 2023-08-14)

(本文编辑: 陈素芳)