

N⁶-甲基腺苷修饰与心血管疾病关系研究

戴承晔¹ 邓毅凡² 徐笑挺¹ 何胜虎² 张晶²

(1. 大连医科大学扬州临床医学院, 江苏 扬州 225001; 2. 扬州大学临床医学院 江苏省苏北人民医院, 江苏 扬州 225001)

【摘要】 N⁶-甲基腺苷(m⁶A)修饰是一种原核生物和真核生物中广泛存在的转录后 RNA 修饰, 涉及多种类型的 RNA。在信使 RNA 中, m⁶A 修饰可以影响包括二级结构、亚细胞定位、核转运、翻译和降解等信使 RNA 的加工和代谢。m⁶A 修饰在疾病诊断、疗效评估和预后判断等方面具有突出优势。现总结当前文献对于 m⁶A 修饰的认识, 简述其在心血管疾病中的最新研究进展。

【关键词】 N⁶-甲基腺苷; 心力衰竭; 动脉粥样硬化

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.01.013

The Relationship Between N⁶-Methyladenosine Modification and Cardiovascular Diseases

DAI Chengye¹, DENG Yifan², XU Xiaoting¹, HE Shenghu², ZHANG Jing²

(1. The Yangzhou School of Clinical Medicine of Dalian Medical University, Yangzhou 225001, Jiangsu, China; 2. Clinical Medical College, Yangzhou University, Northern Jiangsu People's Hospital of Jiangsu Province, Yangzhou 225001, Jiangsu, China)

【Abstract】 N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification is a post-transcriptional RNA modification widely found in prokaryotes and eukaryotes, involving many types of RNA. In messenger RNA, m⁶A modification can affect the processing and metabolism of messenger RNA, including the secondary structure, subcellular localization, nuclear transport, translation and degradation. m⁶A modification have outstanding advantages in disease diagnosis and efficacy evaluation and prognosis. This review aims to summarize the present knowledge of m⁶A modification and describe its latest progress in cardiovascular diseases research.

【Key words】 N⁶-methyladenosine; Heart failure; Atherosclerosis

心血管疾病是中国人死亡的主要原因。据统计, 近 5 年内心血管疾病致死率占中国人群死亡率的 40%^[1], 其中冠状动脉粥样硬化性心脏病、心肌病和心力衰竭(心衰)均为直接导致心源性死亡的病因。因此进一步发掘心血管疾病的发病机制具有重要意义。表观遗传学是近年的研究热门, 在 DNA 不发生改变的情况下, 通过 RNA 甲基化、DNA 甲基化、基因组印记和基因沉默等多种方式使基因发生可遗传变化。其中 RNA 甲基化修饰被证明直接参与了心血管疾病、代谢类疾病以及恶性肿瘤的病理生理机制, 且 N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)修饰占 RNA 甲基化修饰的 80% 以上。因此, 作为心血管疾病的潜在治疗靶点, 现就 m⁶A 修饰与心血管疾病的关系做一综述。

1 m⁶A 概述

m⁶A 修饰是指腺嘌呤的第 6 位氮原子发生了甲基

化修饰, 主要发生在信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 分子的 3'-非翻译区和终止密码子附近^[2-3]。作为真核细胞中最普遍和最保守的 RNA 修饰, m⁶A 修饰几乎影响 mRNA 代谢的各个方面, 包括保持 RNA 的稳定性、RNA 选择性剪接和翻译^[4], 并以此影响细胞的凋亡、自噬和免疫应答等。

m⁶A 修饰是一种由酶主导动态可逆的过程, 其中有三类酶参与此过程, 包括“编码器(writer)”——甲基化酶、“擦除器(eraser)”——去甲基化酶以及“读码器(reader)”——m⁶A 阅读蛋白。甲基化酶作为“编码器”可使 mRNA 中的 A 碱基发生甲基化, 形成 m⁶A。该酶由甲基转移酶样蛋白 3 (methyltransferase like protein 3, METTL3) 和甲基转移酶样蛋白 14 (methyltransferase like protein 14, METTL14) 及其辅助因子肾母细胞瘤 1 相关蛋白, 以及其他蛋白如病毒样

m⁶A 甲基转移酶相关蛋白、RNA 结合基序蛋白 15、锌指 CCCH 结构域蛋白 13、Casitas B 系淋巴瘤原癌基因转化序列样蛋白 1 构成^[5-6]。脂肪量和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 和 AlkB 同源物 5 是 m⁶A 的去甲基化酶,它们可逆转 m⁶A 的甲基化修饰^[7]。而甲基化阅读蛋白能识别 m⁶A 介导的生理行为并影响 RNA 的功能。随着甲基化 RNA 免疫沉淀技术、甲基化 RNA 免疫沉淀测序和高通量测序方法的逐渐成熟,越来越多的证据显示 m⁶A 在心血管疾病中具有重要作用。

2 RNA m⁶A 修饰在心血管疾病中的作用

2.1 心衰

心衰是一种由结构和功能性心脏异常引起心输出量减少和心腔内压力升高的临床综合征^[8]。多种复杂的生物学途径网络影响了心脏的结构和功能,引起心脏收缩和舒张功能不全,这是心衰演变的关键。在射血分数降低性心衰的心肌细胞中, RNA m⁶A 修饰发生了改变,但 mRNA 水平却未受影响,这意味着 m⁶A 调控与 DNA 转录无关。在动物实验中,特异性敲除 METTL3 小鼠的心脏会随年龄增长而出现心肌细胞延长,心室扩张显著增加,心脏整体功能下降,证明甲基化酶中 METTL3 可通过调节 m⁶A 修饰影响心脏形态和功能^[9]。

除了含有 METTL3 的蛋白质复合物普遍负责 mRNA 的 m⁶A 修饰形式,去甲基化酶中的 FTO 催化 m⁶A 去除甲基, Berulava 等^[10]报道,心衰过程中 m⁶A 甲基化的水平逐渐升高, FTO 表达逐渐降低,其中有大量 mRNA 发生高甲基化修饰,加快 mRNA 的降解,降低与核糖体的结合力,导致心衰更快进展,患者左室射血分数显著降低,心脏功能受损。这意味着维持 FTO 表达有助于通过改善心脏稳态来保护和修复心肌细胞的功能。Mathiyalagan 等^[11]的研究团队发现,与健康心脏组织相比,衰竭心脏的坏死区和坏死周围区 m⁶A 甲基化修饰增加, FTO 表达显著降低,特别是多聚腺苷酸阳性的 m⁶A 甲基化修饰升高最为明显,正常水平的多聚腺苷酸可维持 mRNA 的活性、稳定性以及正常翻译,而过度的 m⁶A 甲基化在 mRNA 的多聚腺苷酸尾处修饰可能是导致心肌基因表达异常的主要原因。由于 FTO 增强了肌质网钙泵 mRNA 的稳定性,防止肌质网钙泵的降解,发挥共转录的功能^[12],心衰时 FTO 表达下降, m⁶A 甲基化修饰异常升高,肌质网钙泵蛋白表达下降,钙离子处理能力降低,心脏功能减弱^[13]。而过表达去甲基化酶 FTO 可调节心脏中 m⁶A 修饰的水平,使心肌纤维化显著减少,并促进血管生成,改善心脏功能。总体而言,依赖 FTO 的心脏

m⁶A 甲基化组在心衰期间对心脏收缩起着基本的调节作用。除了 m⁶A 修饰中的“编码器”和“擦除器”外,还发现了“阅读器”(或“m⁶A 识别因子”)对心脏功能的调控。Zhang 等^[14]在射血分数保留性心衰患者的心肌细胞中发现, m⁶A 甲基化相关因子与疾病相关 mRNA 同步增高,其中 m⁶A 阅读蛋白 YTH 结构域家族蛋白 (YTH domain family protein, YTHDF) 2 通过介导 mRNA 降解来控制目标转录物的半衰期,而 YTHDF1 直接结合 mRNA 促进翻译并抑制细胞中 Wnt/ β -catenin 通路的活性。

2.2 心肌肥厚

肥厚型心肌病是心肌损伤的常见原因之一,常伴有心肌肥厚等病理现象,心肌肥厚是心肌对慢性压力或容量超负荷产生的适应性反应, METTL3 介导的 mRNA m⁶A 甲基化修饰对于体内和体外心肌细胞肥大的病理过程至关重要。METTL3 会引起心肌细胞重构,使心肌细胞获得经刺激(如衰老和压力)引起心脏代偿性肥大的能力。同时心脏特异性 METTL3 敲除小鼠在体内也显示出促进偏心性心肌细胞重构和功能障碍倾向。Dorn 等^[9]最近的一项研究表明, METTL3 可通过丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路诱导病理性心肌肥厚的发生,特异性过表达 METTL3 可提高 MAP3K6、MAP4K5 和 MAPK14 的水平。

FTO 作为 m⁶A 甲基化修饰的去甲基化酶,可增强体外 α 肾上腺素刺激,抑制心肌细胞肥大,维持心肌的正常形态^[15]。既往研究发现,对小鼠进行 FTO 基因敲除,可导致代谢性心肌肥厚发生^[16]。FTO 的表达降低和 m⁶A 甲基化修饰显著增高可能是压力负荷诱导心肌肥厚的重要机制。以上提示心肌细胞 m⁶A 甲基化修饰增加会导致代偿性心肌肥厚,而降低则使心肌细胞发生重构和功能障碍。

2.3 冠状动脉疾病

冠状动脉疾病是一种典型的由遗传因素和环境因素共同作用产生的常见疾病。血管损伤引起动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 斑块形成,侵蚀血管壁,导致血管管腔狭窄和心肌缺血。Mo 等^[17]利用公开的全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 数据汇总结果研究了 m⁶A 单核苷酸多态性 (single-nucleotide polymorphism, SNP) 对冠状动脉疾病的影响,发现第 15 号染色体上的基因间 SNP rs7173743 和 rs4468572 十分相近,这些位点与冠状动脉粥样硬化性心脏病显著相关。

2.3.1 AS

AS 是冠状动脉疾病最常见的病理改变,巨噬细胞

的激活和平滑肌细胞增生与迁移影响着动脉粥样斑块。细胞炎性坏死是一种新的炎性细胞程序性死亡,已被证明与 AS 密切相关。Guo 等^[18]发现 circ-0029589 在急性冠状动脉综合征患者巨噬细胞中 m⁶A 修饰水平升高,降低 circ-0029589 上的 m⁶A 修饰水平可增加其表达,从而促进 AS 患者外周血单核巨噬细胞的炎症产生。AS 的发生始于血管内皮细胞的功能障碍和炎症。通过检测 AS 患者的心血管内皮细胞,Zhang 等^[19]发现 METTL14 作为一种甲基化酶,通过 m⁶A 修饰促进成熟 miR-19a 的产生,从而加快 AS 血管内皮细胞的增殖和侵袭,影响 AS 斑块的稳定性。多种炎症因子可引起内皮炎症反应,导致内皮细胞通透性增加,屏障功能受损,以及黏附分子如细胞间黏附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 和血管细胞黏附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1) 的表达增加,导致单核细胞黏附和迁移到内皮下,进而触发 AS 的发生和发展。METTL14 调节叉头转录因子 O 亚组 1 (Forkhead box O1, FOXO1) mRNA 的 m⁶A 甲基化修饰,并通过 YTHDF1 识别促进 FOXO1 mRNA 的翻译,形成的 FOXO1 直接作用于 VCAM-1 和 ICAM-1 的启动子区域,上调内皮黏附分子 VCAM-1 和 ICAM-1 的表达,最终导致 AS 的发展。此外, METTL14 通过磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路和内皮细胞中的肿瘤坏死因子信号通路显著促进肿瘤坏死因子- α 诱导的内皮细胞炎症。随后的体内试验显示, METTL14 基因敲除可在小鼠中以 m⁶A 依赖的方式抑制 AS 斑块的形成^[20]。通过以上研究表明, m⁶A 修饰通过调节心血管内皮细胞功能、内皮细胞炎症和巨噬细胞炎性坏死,影响 AS 的发生和发展。

血脂异常是 AS 的危险因素之一,在 Mo 等^[21]的另一项研究中,该团队证实脊髓灰质炎病毒受体相关 2 的 3'-非翻译区位点的 m⁶A-SNP rs6859 表达与甘油三酯、总胆固醇和高/低密度脂蛋白胆固醇相关,提示 rs6859 可能是脂质代谢相关的多功能 SNP。而高/低密度脂蛋白胆固醇、总胆固醇和甘油三酯水平正是 AS 明确的危险因素^[22]。

Song 等^[23]最近研究发现,锌指蛋白 217 通过激活 m⁶A 去甲基化酶 FTO 的转录,增加 FTO,降低 m⁶A 甲基化修饰水平,促进脂肪生成增加和肥胖,并以依赖 m⁶A-YTHDF2 的方式调节 m⁶A 修饰。YTHDF2 和锌指蛋白 217 的相互作用也维持着 FTO 的活性。m⁶A 甲基化修饰的功能失调可能导致包括肥胖和糖尿病在内的多种疾病的发展。上述证据表明表观遗传 m⁶A 修饰可通过各种方式参与 AS 斑块的形成,导致心血

管事件的发生^[24]。

2.3.2 急性心肌梗死

急性心肌梗死是由动脉血栓形成或粥样斑块破裂引起的心肌急性缺血性坏死。细胞自噬和凋亡与心肌细胞损伤程度相关,抑制细胞凋亡可减轻心肌梗死程度,自噬的减少通常伴随细胞凋亡的增加。研究者发现缺血心脏中 FTO 表达的降低可升高 m⁶A 甲基化修饰的整体水平,导致心肌细胞收缩功能增强、血管生成和纤维化减少^[25]。Wang 等^[26]证明 FTO 基因可提高自噬相关蛋白 5 和自噬相关蛋白 7 的蛋白质表达,而抑制自噬可导致细胞凋亡增加,说明缺血性心脏病与自噬有关。缺血后心肌中 FTO 的表达降低,除自噬外,FTO 调节肌球蛋白重链相关 RNA 转录物 (Mhrt) 的 m⁶A 甲基化修饰,影响 Mhrt 下游基因并参与心肌细胞凋亡,这意味着 FTO 表达的增加可延缓急性心肌梗死后不良的左心室重塑,减轻缺氧引发的心肌细胞功能障碍^[27]。心肌细胞经过缺氧/复氧试验后, METTL3 表达增多,促进 RNA 结合蛋白异质性胞核糖核蛋白 D 与转录因子 EB 前 mRNA 的结合,从而降低下游靶基因转录因子 EB 的表达,影响腺苷活化蛋白激酶雷帕霉素蛋白信号通路,促进细胞凋亡, RNA 去甲基化酶 AlkB 同源物 5 的过表达可作用于转录因子 EB 以逆转 METTL3 诱导的细胞损伤^[28]。

2.4 血管钙化

血管钙化是磷酸钙复合物在脉管系统中的矿物质沉积^[29]。Chen 等^[30]探讨 METTL14 在血管钙化的分子、细胞和器官水平的病理机制。他们发现 METTL14 在硫酸吡哆酚诱导人动脉平滑肌细胞中表达增加,从而诱导 RNA 中 m⁶A 甲基化修饰,削弱血管的修复功能。钙化动脉中 METTL14 的表达降低可使硫酸吡哆酚诱导的 m⁶A 甲基化修饰水平升高和人动脉平滑肌细胞钙化水平降低。由于 METTL14 唯一已知的主要功能是使单链核 RNA 中的 m⁶A 甲基化,可见 m⁶A 甲基化修饰在血管钙化中有重要作用。在人动脉平滑肌细胞的钙化模型中,下调 METTL14 水平可减轻钙化,促进血管修复。据此,靶向 METTL14 信号可能是治疗血管钙化的有效方向。

2.5 高血压

高血压是动脉内血压持续升高的一种长期状态。持续的血压升高会对肾和心脏等靶器官产生内皮细胞损伤和微循环障碍等负面影响,从而导致严重的心血管疾病。Mo 等^[31]发现 1 236 个 m⁶A-SNP,其中有 761 个 (11.1%) 和 799 个 (12.1%) m⁶A-SNP 与收缩压和舒张压相关,包括 rs9847953 和 rs197922。利用 GWAS 2011 和 GWAS 2018 的全基因组关联数据,他

们还发现与舒张期血压相关的 SNP 存在 m⁶A 甲基化修饰。环核糖核酸(circRNA)的异常表达是多种高血压的预测性生物标志物的潜在治疗靶点, m⁶A 对 circRNA 进行碱基甲基化修饰, 促进细胞中 circRNA 蛋白质翻译的高效启动。Su 等^[32]绘制了缺氧性肺动脉高压中 m⁶A circRNA 的转录组全图, 并确定 m⁶A 水平影响缺氧诱导肺动脉高压的血管内皮细胞中 circRNA-miRNA-mRNA 共表达网络的下调或上调。

3 结语

动态和可逆的 m⁶A 修饰已通过多种机制调节转录后基因的表达。m⁶A 及其调节蛋白的失调可作为潜在的心血管疾病标志物, 参与心脏内稳态、心肌肥厚、心脏重构与修复、血管内皮功能及炎症反应、血管钙化和高血压这些相关疾病, 扩大了大家对心脏功能损伤的理解, 并可能为修复受损心脏组织寻求新的机遇。值得注意的是, 临床上有效应用 FTO 抑制剂和其他 m⁶A 调节蛋白抑制剂, 可能会为治疗心血管疾病提供更有效的治疗策略。

参考文献

- [1] Zhao D, Liu J, Wang M, et al. Epidemiology of cardiovascular disease in China: current features and implications[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 6(4): 203-212.
- [2] Parashar NC, Parashar G, Nayyar H, et al. N⁶-adenine DNA methylation demystified in eukaryotic genome: from biology to pathology[J]. *Biochimie*, 2018, 144: 56-62.
- [3] Gan H, Hong L, Yang F, et al. Progress in epigenetic modification of mRNA and the function of m⁶A modification[J]. *Sheng Wu Gong Cheng Xue Bao*, 2019, 35(5): 775-783.
- [4] Wang S, Chai P, Jia R, et al. Novel insights on m⁶A RNA methylation in tumorigenesis: a double-edged sword[J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 101.
- [5] Yang Y, Hsu PJ, Chen YS, et al. Dynamic transcriptomic m⁶A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism[J]. *Cell Res*, 2018, 28(6): 616-624.
- [6] Wen J, Lv R, Ma H, et al. Zc3h13 regulates nuclear RNA m⁶A methylation and mouse embryonic stem cell self-renewal[J]. *Mol Cell*, 2018, 69(6): 1028-1038.
- [7] Zaccara S, Ries RJ, Jaffrey SR. Reading, writing and erasing mRNA methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 608-624.
- [8] Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: definition, classification and epidemiology[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2017, 14(5): 385-392.
- [9] Dorn LE, Lasman L, Chen J, et al. The N⁶-methyladenosine mRNA methylase METTL3 controls cardiac homeostasis and hypertrophy[J]. *Circulation*, 2019, 139(4): 533-545.
- [10] Berulava T, Buchholz E, Elerdashvili V, et al. Changes in m⁶A RNA methylation contribute to heart failure progression by modulating translation[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(1): 54-66.
- [11] 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.
- [12] Slobodin B, Han R, Calderone V, et al. Transcription impacts the efficiency of mRNA translation via co-transcriptional N⁶-adenosine methylation[J]. *Cell*, 2017, 169(2): 326-337.
- [13] Liu Z, Ni J, Li L, et al. SERCA2a: a key protein in the Ca²⁺ cycle of the heart failure[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(3): 523-535.
- [14] Zhang B, Xu Y, Cui X, et al. Alteration of m⁶A RNA methylation in heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8: 647806.
- [15] Kmietczyk V, Riechert E, Kalinski L, et al. m⁶A-mRNA methylation regulates cardiac gene expression and cellular growth[J]. *Life Sci Alliance*, 2019, 2(2): e201800233.
- [16] Carnevali L, Graiani G, Rossi S, et al. Signs of cardiac autonomic imbalance and proarrhythmic remodeling in FTO deficient mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95499.
- [17] Mo XB, Lei SF, Zhang YH, et al. Detection of m⁶A-associated SNPs as potential functional variants for coronary artery disease[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(10): 1279-1287.
- [18] Guo M, Yan R, Ji Q, et al. IFN regulatory Factor-1 induced macrophage pyroptosis by modulating m⁶A modification of circ-0029589 in patients with acute coronary syndrome[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 86: 106800.
- [19] Zhang BY, Han L, Tang YF, 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.
- [20] Jian D, Wang Y, Jian L, et al. METTL14 aggravates endothelial inflammation and atherosclerosis by increasing FOXO1 N⁶-methyladenosine modifications[J]. *Theranostics*, 2020, 10(20): 8939-8956.
- [21] Mo X, Lei S, Zhang Y, et al. Genome-wide enrichment of m⁶A-associated single-nucleotide polymorphisms in the lipid loci[J]. *Pharmacogenomics J*, 2019, 19(4): 347-357.
- [22] Zheng Y, Nie P, Peng D, et al. m6AVar: a database of functional variants involved in m⁶A modification[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D139-D145.
- [23] Song T, Yang Y, Wei H, et al. Zfp217 mediates m⁶A mRNA methylation to orchestrate transcriptional and post-transcriptional regulation to promote adipogenic differentiation[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(12): 6130-6144.
- [24] Han Z, Wang X, Xu Z, et al. ALKBH5 regulates cardiomyocyte proliferation and heart regeneration by demethylating the mRNA of YTHDF1[J]. *Theranostics*, 2021, 11(6): 3000-3016.
- [25] Yi D, Wang Q, Zhao Y, et al. Alteration of N⁶-methyladenosine mRNA methylation in a rat model of cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 605654.
- [26] 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.
- [27] Shen W, Li H, Su H, et al. FTO overexpression inhibits apoptosis of hypoxia/reoxygenation-treated myocardial cells by regulating m⁶A modification of Mhrt[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(5): 2171-2179.
- [28] 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.
- [29] Lee SJ, Lee IK, Jeon JH. Vascular calcification—New insights into its mechanism[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2685.
- [30] Chen J, Ning Y, Zhang H, et al. METTL14-dependent m⁶A regulates vascular calcification induced by indoxyl sulfate[J]. *Life Sci*, 2019, 239: 117034.
- [31] Mo XB, Lei SF, Zhang YH, et al. Examination of the associations between m⁶A-associated single-nucleotide polymorphisms and blood pressure[J]. *Hypertens Res*, 2019, 42(10): 1582-1589.
- [32] Su H, Wang G, Wu L, 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.

收稿日期: 2021-05-13