

## N<sup>6</sup>-甲基腺苷甲基化在射血分数保留性心力衰竭中的作用的研究进展

张文珺<sup>1</sup> 牛小伟<sup>2</sup> 刘永铭<sup>3</sup>

(1. 兰州大学第一临床医学院, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院心内科, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院老年病科, 甘肃 兰州 730000)

**【摘要】**表观遗传学参与心血管疾病进展的过程。近年研究表明,射血分数保留性心力衰竭(HFpEF)患者的多个基因转录本存在 N<sup>6</sup>-甲基腺苷(m<sup>6</sup>A)水平的改变。现介绍 m<sup>6</sup>A 及其调节因子(甲基化酶、去甲基化酶和甲基化阅读蛋白)与 HFpEF 的关系,说明 m<sup>6</sup>A 可能通过影响心肌肥厚与纤维化、细胞自噬、炎症与氧化应激、糖脂代谢参与 HFpEF 的发生和发展,以期为 HFpEF 的治疗靶点提供新的研究方向。

**【关键词】**N<sup>6</sup>-甲基腺苷;表观遗传学;甲基化;射血分数保留性心力衰竭

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2022.01.012

## Role of N<sup>6</sup>-Methyladenosine Methylation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

ZHANG Wenjun<sup>1</sup>, NIU Xiaowei<sup>2</sup>, LIU Yongming<sup>3</sup>

(1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Department of Cardiology, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 3. Department of Geriatric Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China)

**【Abstract】**Epigenetics is involved in the progression of cardiovascular disease. Recent studies have shown that there are changes in the level of N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) in multiple gene transcripts in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). This article introduces the relationship between m<sup>6</sup>A and its regulators (methylase, demethylase and methylated reading protein) and HFpEF, indicating that m<sup>6</sup>A may participate in the occurrence and development of HFpEF by affecting myocardial hypertrophy and fibrosis, autophagy, inflammation and oxidative stress, glucose and lipid metabolism, in order to provide a new research direction for the therapeutic target of HFpEF.

**【Key words】**N<sup>6</sup>-methyladenosine; Epigenetics; Methylation; Heart failure with preserved ejection fraction

心力衰竭(心衰)是全球死亡的主要原因之一,其中射血分数保留性心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)占 50% 以上,且发病率呈增高趋势。HFpEF 的年死亡率为 22%<sup>[1]</sup>。研究表明, HFpEF 不是单纯由舒张功能障碍引起,心肌能量代谢障碍、肺动脉高压和内皮功能障碍等多种损害均可促进 HFpEF 的进展<sup>[1]</sup>。N<sup>6</sup>-甲基腺苷(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m<sup>6</sup>A)修饰作为 RNA 最丰富的修饰之一,参与了肺动脉高压、高血压和冠心病多种心血管疾病的进展<sup>[2]</sup>。近年来,对于 m<sup>6</sup>A 与 HFpEF 的关系亦受到越来越多

的关注。现拟综述 m<sup>6</sup>A 甲基化对 HFpEF 发生和发展的影响,以期为 HFpEF 的治疗提供新的研究思路。

### 1 m<sup>6</sup>A 概述

m<sup>6</sup>A 位于保守序列 5'-RRACU-3' 中,其甲基化主要发生在终止密码子附近的 3'-UTR 节段<sup>[3]</sup>,且其修饰动态可逆。m<sup>6</sup>A 修饰受甲基化酶、去甲基化酶和甲基化阅读蛋白的共同调控。甲基化酶包括:甲基转移酶样蛋白(methyltransferase like protein, METTL) 3、METTL14 和 Wilms 肿瘤 1 相关蛋白(Wilms tumor 1-associated protein, WTAP)。去甲基化酶包括:脂肪量

**基金项目:**国家自然科学基金(82000277, 82060807); 甘肃省卫生行业科研计划项目(GSWSKY-2019-08); 甘肃省中央引导地方科技发展专项项目(甘财科[2020]61 号)

**通信作者:**刘永铭, E-mail: cardtonm@263.net

和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 和  $\alpha$ -酮戊二酸依赖性双加氧酶 alkB 同系物 5 ( $\alpha$ -ketoglutarate-dependent dioxygenase alkB homolog 5, ALKBH5)。甲基化阅读蛋白识别修饰后的碱基,调控 RNA 加工、运输、翻译及稳定性等,包括:YTH 结构域家族 (YTH domain-containing family, YTHDF)1-3 和 YTH 结构域蛋白 1-2。此外,胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1/2/3 和真核起始因子 3 等也影响  $m^6A$  甲基化。

## 2 $m^6A$ 与 HFpEF

$m^6A$  调节多种细胞过程,小鼠和人类中  $m^6A$  转录本主要编码与新陈代谢过程以及心脏和循环系统发育有关的蛋白质<sup>[4]</sup>。研究发现,HFpEF 患者 METTL3、METTL14、FTO 和 YTHDF2 的表达显著上调,WTAP 表达呈下降趋势,ALKBH5 呈上升或不变趋势<sup>[5-6]</sup>,表明  $m^6A$  参与 HFpEF 的发生和发展,靶向调控  $m^6A$  可能会成为 HFpEF 治疗的新策略。

### 2.1 $m^6A$ 调节心肌肥厚与纤维化

HFpEF 患者的心肌表现为向心性心室重塑和舒张功能障碍<sup>[7]</sup>。Dorn 等<sup>[8]</sup>分离出新生大鼠的心肌细胞,用血清作为促肥大刺激因素,在含 2% 血清条件下培养 48 h,通过测序确定  $m^6A$  RNA 修饰的百分比显著增加,且  $m^6A$  在编码蛋白激酶和修饰物的 mRNA 中最显著富集。通过腺病毒载体提高 METTL3 水平后发现,丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、MAP3K5 和 MAP3K6 水平升高,心肌细胞肥大,但敲除 METTL3 后肥大被阻断。METTL3 过表达诱导心脏的代偿性肥厚重构,但不会导致基础或心脏应激状态下的心功能缺陷。敲除 METTL3 大鼠生长到 8 月龄时,心脏已出现类似于心衰的结构与功能异常,分离的成年心肌细胞在 METTL3 敲除后出现偏心重塑,进一步证明 mRNA 的 METTL3 和  $m^6A$  修饰在维持心脏内稳态、功能和应激反应中的关键作用。METTL3 也可通过调节 PARP10-NFATC4 信号轴调节心肌肥厚。沉默 PARP10 可阻断血管紧张素 II 诱导的肥大反应,降低心房钠尿肽 mRNA 水平。心脏肥大相关的与 Piwi 蛋白相作用的 RNA 与 METTL3 相互作用,抑制 Parp10 mRNA 的  $m^6A$  修饰,导致依赖于 METTL3-YTHDF2 的 Parp10 mRNA 的降解被阻断,PARP10 的表达增加,进而抑制糖原合成酶激酶 3 $\beta$  活性,增加 NFATC4 向核内转运并提高其活性,导致心肌肥大<sup>[9]</sup>。RE1-沉默转录因子为心肌细胞重构的关键调节因子,过表达 METTL3 影响 RE1-沉默转录因子的翻译<sup>[5]</sup>。总之,METTL3 和  $m^6A$  水平诱导心肌细胞变化,影响心脏重构。

FTO 是首个被确定的 RNA 去甲基化酶。近来研究发现,FTO 可影响心衰患者心肌肥厚肌球蛋白重链相关 RNA 转运体 (myosin heavy-chain-associated RNA transcripts, Mhrt)。研究发现,心衰小鼠心肌中 FTO 和 Mhrt 表达下调,过表达 FTO 增强 Mhrt 的表达,沉默 FTO 则使 Mhrt 表达下降,提示 FTO 通过调节 Mhrt 的  $m^6A$  修饰来影响心肌肥厚<sup>[10]</sup>。利用大鼠心肌细胞实验研究证明,FTO 的表达是瘦素依赖的肥大反应所必需的<sup>[11]</sup>。

研究发现 YTHDF2 也参与 Parp10 转录本的识别和降解,YTHDF2 过表达降低心肌细胞中 Parp10 mRNA 的水平,进而参与调节心肌肥厚<sup>[9]</sup>。但目前对阅读蛋白的研究尚未见关于 HFpEF 中心肌肥厚的报道。

HFpEF 中心肌细胞僵硬,肌成纤维细胞胶原沉积增加,导致舒张性左室功能障碍<sup>[7]</sup>。METTL3 对纤维化相关转录本有重要影响。研究表明,过表达 METTL3 促进心肌纤维化和肌成纤维细胞的生成,同时促进细胞外基质的产生。在心肌纤维化小鼠模型中,敲除 METTL3 可有效地抑制心肌纤维化进展<sup>[12]</sup>。过表达 FTO 促进血管生成,改善心肌收缩功能,缓解心衰进程<sup>[10,13]</sup>。一项关于 HFpEF 和射血分数降低性心衰 (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) 的心内膜活检样本对比分析显示,HFrEF 中胶原蛋白替代死亡的心肌细胞产生斑片状的纤维化区域,而 HFpEF 中则没有<sup>[7]</sup>,这可能与 HFpEF 过表达 FTO 有关。FTO 也可调节与纤维化和肥大有关的长链非编码 RNA<sup>[14]</sup>。因此,METTL3 和 FTO 靶向调控  $m^6A$  可能是一种治疗策略,用于管理 HFpEF 进展中心肌肥厚与纤维化。

### 2.2 $m^6A$ 调节细胞自噬

自噬在 HFpEF 中起重要作用<sup>[15]</sup>, $m^6A$  通过多种途径影响自噬。Song 等<sup>[16]</sup>证实,METTL3 上调损害自噬通量并促进心肌细胞凋亡,ALKBH5 过表达可逆转 METTL3 上调引起的心肌细胞损伤。METTL3 可通过 AMP 活化的蛋白激酶哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径,使转录因子 EB  $m^6A$  残基甲基化,降低转录因子 EB 的表达<sup>[3,16]</sup>。过表达 METTL3 也可降低 Rho 鸟嘌呤核苷酸交换因子 3 (RhoGEF3) 的表达水平,RhoGEF3 是自噬调节因子雷帕霉素靶蛋白 C1 激活剂<sup>[11]</sup>。实验证明,FTO 过表达可降低心肌细胞半胱氨酸蛋白酶 3 和 Bcl-2 相关 X 蛋白基因 (Bax) 的表达,增强 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 表达,沉默 FTO 则抑制 Bcl-2 表达<sup>[10]</sup>。

HFpEF 患者活性氧 (reactive oxygen species, ROS)

生成增加。ROS 调节许多信号转导通路,在自噬中发挥关键作用。髓系分化蛋白 1 激活 ROS 介导的丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路,放大 HFpEF 中心肌细胞的自噬效应。在 HFpEF 模型中,特异性自噬指标微管相关蛋白轻链 3 表达增加<sup>[15]</sup>。Jin 等<sup>[17]</sup>发现,敲除 FTO,自噬标记轻链 3B 下降,自噬底物水平升高,过表达 FTO 则相反,表明 FTO 正向调节自噬过程。此外,FTO 也可上调蛋白激酶 ULK1 蛋白水平促进自噬。以上研究表明,m<sup>6</sup>A 水平升高可能通过抑制自噬发生而发挥改善心功能的作用。

### 2.3 m<sup>6</sup>A 调节炎症与氧化应激

现有观点认为全身性促炎状态是 HFpEF 心肌结构和功能改变的原因<sup>[7]</sup>。METTL3 在调节炎症方面起着重要作用。METTL3 通过改变相关通路磷酸化水平和调节髓系分化因子 mRNA 剪接来调节多种炎症细胞因子和与炎症反应相关的基因表达水平<sup>[3]</sup>。METTL3 通过抑制巨噬细胞内 MAPK 和核因子  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) 信号通路,抑制脂多糖刺激下的炎症反应<sup>[12]</sup>。

巨噬细胞分为两种极化类型,M1 型(经典激活的巨噬细胞)启动和维持炎症,M2 型(交替激活的巨噬细胞)具有抗炎作用,m<sup>6</sup>A 同时影响二者的极化。研究证明,过表达 METTL3 信号转导及转录激活因子 1 (STAT1)促进 M1 型极化,削弱 M2 型极化。FTO 通过 YTHDF2 介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路调节巨噬细胞极化。敲除 FTO 基因降低 STAT1 和过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$  的 mRNA 的表达,抑制巨噬细胞极化<sup>[18]</sup>。YTHDF2 也可与 RNA 结合基序蛋白 4 相互作用,影响 STAT1 mRNA 的表达,影响 M1 极化<sup>[19]</sup>。Yu 等<sup>[20]</sup>证明,YTHDF2 通过 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路调节 MAP2K4 和 MAP4K4 的 mRNA 稳定性,并负性调节内毒素诱导的炎症反应。

调节性 T 细胞有免疫抑制作用<sup>[21]</sup>。敲除 METTL3 后,抑制性调节因子 mRNA 水平升高,抑制 IL-2/STAT5 信号通路,调节性 T 细胞数目和功能降低,免疫抑制功能降低<sup>[22]</sup>。

HFpEF 患者全身的炎症状态促进 ROS 的产生,诱发氧化应激<sup>[15]</sup>。ROS 可通过促进心肌细胞僵硬、诱发心肌重构和纤维化等方式促进 HFpEF 的发生<sup>[23]</sup>。METTL3 升高 m<sup>6</sup>A 水平,以抗氧化应激方式减轻多黏菌素所致的肾损伤<sup>[24]</sup>。Chen 等<sup>[25]</sup>也证明 m<sup>6</sup>A 减少可增加氧化应激过程。同时 ROS 还与细胞自噬有关<sup>[15]</sup>。因此,m<sup>6</sup>A 在炎症与氧化应激过程中起负性调控作用,从而发挥心肌保护作用。

### 2.4 m<sup>6</sup>A 调节糖脂代谢

糖尿病是 HFpEF 的危险因素,m<sup>6</sup>A 可影响血糖水

平。研究表明,m<sup>6</sup>A 在胰岛  $\beta$  细胞中显著减少,提示 m<sup>6</sup>A 控制细胞胰岛素分泌。低 m<sup>6</sup>A 下调胰岛素/IGF1-Akt-PDX1 通路,损害胰岛素分泌<sup>[12]</sup>。Xie 等<sup>[26]</sup>发现,敲除 METTL3 可降低脂肪酸合成酶 mRNA 水平,改善胰岛素敏感性。糖异生关键酶、葡萄糖-6-磷酸酶和磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶 1 在 FTO 敲除后下调,证明 FTO 是影响小鼠糖异生的关键因素<sup>[3]</sup>。m<sup>6</sup>A 通过参与胰岛素分泌、胰岛素抵抗和肝脏糖异生的调节,间接影响 HFpEF。

脂肪组织对于维持代谢稳态至关重要,m<sup>6</sup>A 参与脂肪形成。研究发现,m<sup>6</sup>A 相关单核苷酸多态性与血脂代谢相关<sup>[27]</sup>。实验表明,由 WTAP、METTL14 和 METTL3 组成的 RNA m<sup>6</sup>A-甲基转移酶复合物通过促进 3T3-L1 细胞成脂过程中有丝分裂克隆增殖的细胞周期转变,对成脂起积极调节作用<sup>[12]</sup>。锌指蛋白 217 增加 METTL3 表达,从而上调 3T3-L1 细胞中 m<sup>6</sup>A 的水平,加速脂肪生成<sup>[12]</sup>。研究显示,敲低 METTL3 可降低过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  水平,减少脂质蓄积<sup>[28]</sup>。FTO 通过影响成脂调节因子 RNA 的剪接,影响前脂肪细胞的分化。研究表明,敲除 FTO 降低细胞周期蛋白依赖性激酶 2 和关键细胞周期调节因子的蛋白表达,以 m<sup>6</sup>A-YTHDF2 依赖的方式抑制脂肪形成<sup>[12]</sup>。m<sup>6</sup>A 通过 YTHDF1 促进 patatin 样磷脂酶结构域蛋白 2 的翻译,从而抑制脂肪生成<sup>[12]</sup>。Song 等<sup>[16]</sup>最近的一项研究表明,锌指蛋白 217 也可激活 FTO 表达,以 m<sup>6</sup>A-YTHDF2 依赖方式促进脂肪生成。总之,多个糖脂代谢过程中的关键基因 m<sup>6</sup>A 水平会受到调控,最终影响 HFpEF 患者的血糖和血脂。

### 3 小结

HFpEF 和 HFrEF 是一类疾病的两种状态,二者存在共同的发病机制,但针对 HFrEF 的治疗方案不能改善 HFpEF 的存活率,提示二者潜在机制存在不同。研究发现,HFrEF 生物学过程主要与序列特异性 DNA 结合、丝氨酸胺酶磷酸化和平滑肌细胞增殖有关,且与细胞增殖和代谢增加有关的蛋白激酶 B 信号和 MAPK 级联相关的生物通路也丰富,而 HFpEF 特有的生物通路与炎症、中性粒细胞脱颗粒和整合素信号通路有关<sup>[29]</sup>。因此,HFrEF 以心肌肥厚和代谢障碍为主,HFpEF 以炎症和细胞外基质增生为主。

本文从心肌肥厚与纤维化、自噬、炎症与氧化应激以及糖脂代谢四个方面系统综述 m<sup>6</sup>A 在 HFpEF 中的作用,表明 m<sup>6</sup>A 参与了 HFpEF 的病理生理过程。目前仍有部分机制尚未阐明,如 HFrEF 和 HFpEF 既有联系又有区别,这其中 m<sup>6</sup>A 又是怎样发挥作用的? 甲氧芬那酸是 FTO 的选择性抑制剂,可增加人类细胞

中 m<sup>6</sup>A 水平<sup>[16]</sup>,它能否用于 HFpEF 的治疗? 这些都需进一步研究论证。相信随着研究的深入,将进一步阐明 m<sup>6</sup>A 在 HFpEF 中的确切作用以及可能的预测价值,为 HFpEF 的治疗提供潜在的新靶点。

### 参 考 文 献

- [1] Hamdani N, Costantino S, Mügge A, et al. Leveraging clinical epigenetics in heart failure with preserved ejection fraction: a call for individualized therapies [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(20):1940-1958.
- [2] Qin Y, Li L, Luo E, et al. Role of m<sup>6</sup>A RNA methylation in cardiovascular disease (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(6):1958-1972.
- [3] Zhao K, Yang CX, Li P, et al. Epigenetic role of N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) RNA methylation in the cardiovascular system [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2020, 21(7):509-523.
- [4] Berulava T, Buchholz E, Elerdashvili V, et al. Changes in m<sup>6</sup>A RNA methylation contribute to heart failure progression by modulating translation [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(1):54-66.
- [5] Hinger SA, Wei J, Dorn LE, et al. Remodeling of the m<sup>6</sup>A landscape in the heart reveals few conserved post-transcriptional events underlying cardiomyocyte hypertrophy [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2021, 151:46-55.
- [6] Zhang B, Xu Y, Cui X, et al. Alteration of m<sup>6</sup>A RNA methylation in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:647806.
- [7] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2013, 62(4):263-271.
- [8] Dorn LE, Lasman L, Chen J, et al. The N<sup>6</sup>-methyladenosine mRNA methylase METTL3 controls cardiac homeostasis and hypertrophy [J]. *Circulation*, 2019, 139(4):533-545.
- [9] Gao XQ, Zhang YH, Liu F, et al. The piRNA CHAPIR regulates cardiac hypertrophy by controlling METTL3-dependent N<sup>6</sup>-methyladenosine methylation of Parp10 mRNA [J]. *Nat Cell Biol*, 2020, 22(11):1319-1331.
- [10] Shen W, Li H, Su H, et al. FTO overexpression inhibits apoptosis of hypoxia/reoxygenation-treated myocardial cells by regulating m<sup>6</sup>A modification of Mhr1 [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(5):2171-2179.
- [11] Longenecker JZ, Gilbert CJ, Golubeva VA, et al. Epitranscriptomics in the heart: a focus on m<sup>6</sup>A [J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2020, 17(5):205-212.
- [12] Chen YS, Ouyang XP, Yu XH, et al. N<sup>6</sup>-adenosine methylation (m<sup>6</sup>A) RNA modification: an emerging role in cardiovascular diseases [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2021, 14(5):857-872.
- [13] Li X, Yang Y, Chen S, et al. Epigenetics-based therapeutics for myocardial fibrosis [J]. *Life Sci*, 2021, 271:119186.
- [14] Mathiyalagan P, Adamiak M, Mayourian J, et al. FTO-dependent N<sup>6</sup>-methyladenosine regulates cardiac function during remodeling and repair [J]. *Circulation*, 2019, 139(4):518-532.
- [15] Yang HJ, Kong B, Shuai W, et al. MD1 deletion exaggerates cardiomyocyte autophagy induced by heart failure with preserved ejection fraction through ROS/MAPK signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(16):9300-9312.
- [16] Song H, Feng X, Zhang H, et al. METTL3 and ALKBH5 oppositely regulate m<sup>6</sup>A modification of TFEB mRNA, which dictates the fate of hypoxia/reoxygenation-treated cardiomyocytes [J]. *Autophagy*, 2019, 15(8):1419-1437.
- [17] Jin S, Zhang X, Miao Y, et al. m<sup>6</sup>A RNA modification controls autophagy through upregulating ULK1 protein abundance [J]. *Cell Res*, 2018, 28(9):955-957.
- [18] Komal S, Zhang LR, Han SN. Potential regulatory role of epigenetic RNA methylation in cardiovascular diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 137:111376.
- [19] Huangfu N, Zheng W, Xu Z, et al. RBM4 regulates M1 macrophages polarization through targeting STAT1-mediated glycolysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 83:106432.
- [20] Yu R, Li Q, Feng Z, et al. m<sup>6</sup>A reader YTHDF2 regulates LPS-induced inflammatory response [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6):1323.
- [21] Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. T<sub>reg</sub> cell-based therapies: challenges and perspectives [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(3):158-172.
- [22] Tong J, Cao G, Zhang T, et al. m<sup>6</sup>A mRNA methylation sustains Treg suppressive functions [J]. *Cell Res*, 2018, 28(2):253-256.
- [23] van der Pol A, Gil A, Tromp J, et al. OPLAH ablation leads to accumulation of 5-oxoproline, oxidative stress, fibrosis, and elevated fillings pressures: a murine model for heart failure with a preserved ejection fraction [J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(14):1871-1882.
- [24] Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, et al. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(14):1454-1471.
- [25] Chen X, Yu C, Guo M, et al. Down-regulation of m<sup>6</sup>A mRNA methylation is involved in dopaminergic neuronal death [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(5):2355-2363.
- [26] Xie W, Ma LL, Xu YQ, et al. METTL3 inhibits hepatic insulin sensitivity via N<sup>6</sup>-methyladenosine modification of Fasn mRNA and promoting fatty acid metabolism [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518(1):120-126.
- [27] Mo X, Lei S, Zhang Y, et al. Genome-wide enrichment of m<sup>6</sup>A-associated single-nucleotide polymorphisms in the lipid loci [J]. *Pharmacogenomics J*, 2019, 19(4):347-357.
- [28] Hu Y, Feng Y, Zhang L, et al. GR-mediated FTO transactivation induces lipid accumulation in hepatocytes via demethylation of m<sup>6</sup>A on lipogenic mRNAs [J]. *RNA Biol*, 2020, 17(7):930-942.
- [29] Tromp J, Westenbrink BD, Ouwerkerk W, et al. Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(10):1081-1090.

收稿日期:2021-07-15