

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.14.008
文章编号: 1005-8982 (2025) 14-0044-05

综述

N6-甲基腺苷修饰及其在肺动脉 高压中的研究进展*

刘喜悦¹, 薛小丽¹, 胡雅婷¹, 王逸婕¹, 李一凡², 李芳伟¹
(兰州大学第二医院 1.呼吸内科, 2.皮肤科, 甘肃 兰州 730000)

摘要: N6-甲基腺苷 (m6A) 修饰是一种常见的 RNA 甲基化修饰, 在许多的病理生理过程中起重要作用, 与许多疾病的发生、发展密切相关, 主要由甲基转移酶、去甲基化酶和 m6A 结合蛋白调节。肺动脉高压是一种常见的慢性呼吸系统疾病, 且发病率较高, 其主要病理特征是肺血管重塑, 但发病机制尚不完全明确, 并缺乏根治的方法。越来越多的证据表明, m6A 修饰作为一种持续动态调节, 可对肺动脉高压的特定基因表达和病理生理过程产生影响, 参与肺动脉高压的发生、发展。通过对 m6A 修饰及其相关蛋白在肺动脉高压中的分子机制的研究, 为肺动脉高压的治疗提供新思路 and 靶点。

关键词: 肺动脉高压; N6-甲基腺苷; 甲基化修饰蛋白; 分子机制
中图分类号: R543.2 **文献标识码:** A

N6-methyladenosine modification and its roles in pulmonary hypertension*

Liu Xi-yue¹, Xue Xiao-li¹, Hu Ya-ting¹, Wang Yi-jie¹, Li Yi-fan², Li Fang-wei¹
(1. Department of Respiratory Medicine, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China; 2. Department of Dermatology, The Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou, Gansu 730000, China)

Abstract: N6-methyladenosine modification is one of the most prevalent forms of RNA methylation, which plays an important role in various pathophysiological processes and is closely associated with the onset and progression of numerous diseases. It is primarily regulated by methyltransferase, demethylase and m6A-binding protein. Pulmonary hypertension is a common chronic respiratory disease with a high morbidity. Pulmonary vascular remodeling is the main pathological feature of the disease. However, its underlying pathogenesis remains incompletely understood, and there is currently a lack of curative treatment options. An increasing body of evidence indicates that N6-methyladenosine modification, as a continuously dynamic regulatory mechanism, can influence the expression of specific genes and pathophysiological processes involved in pulmonary hypertension, thereby contributing to its onset and progression. Investigating the molecular mechanisms of N6-methyladenosine modification and its associated proteins in pulmonary hypertension may provide novel insights and potential therapeutic targets for the treatment of this disease.

Keywords: pulmonary hypertension; N6-methyladenosine; methylation regulator; molecular mechanism

肺动脉高压 (pulmonary hypertension, PH) 是一种多因素引起的慢性肺部疾病, 主要特征是肺血

收稿日期: 2024-06-14

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 82360014; No: 81960014); 甘肃省自然科学基金 (No: 22JR5RA955)

[通信作者] 李芳伟, E-mail: lifangwei80@163.com, Tel: 13919348902

管重塑、肺血管阻力和肺动脉压持续升高, 导致右心负荷增加和右心室肥厚, 最终导致右心衰竭甚至死亡^[1]。世界肺动脉高压研讨会根据其病因和致病机制将 PH 分为 5 类, 不同类型的 PH 有着共同的组织病理学特征, 包括内膜和中膜增厚、肺小动脉肌化、肺外膜纤维化和原位血栓形成。多种细胞参与上述病理学改变, 如内皮细胞、平滑肌细胞、外膜成纤维细胞、炎症细胞^[2]。PH 可以独立发病, 也可以继发于其他疾病, 其发病率较高, 且预后不良^[3]。尽管目前对 PH 的治疗可以改善患者的生活质量和短期生存率, 但不能治愈, 患者长期预后差, 病死率高。目前对于 PH 的发病机制和病理生理的研究已经取得了一些进展, 但其具体机制尚不清楚^[4]。因此, 更好地了解 PH 的发病机制对于确定新的治疗靶点至关重要。

核糖核酸 (ribonucleic acid, RNA) 修饰作为哺乳动物表观遗传调控的重要组成部分, 在各种病理生理过程中发挥着重要作用。RNA 可以发生 > 100 种不同的修饰, 其中 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 修饰是最丰富和最普遍的化学修饰^[5]。m6A 修饰是一种动态可逆的修饰, 主要通过甲基转移酶、去甲基酶和 m6A 结合蛋白调节^[6]。一些研究表明 m6A 通过调节 mRNA 的稳定性、翻译、核输出和衰变, 参与许多生物过程^[7]。失调的 m6A 可参与肿瘤、炎症、代谢性疾病、心血管疾病和衰老^[8]。m6A 的动态可逆调节对 PH 的基因表达和病理生理过程产生影响, 参与 PH 的发生、发展。本文综述了 m6A 修饰在 PH 中的作用和机制, 分析其分子特征、生物学功能及其对 PH 的影响。

1 m6A 修饰蛋白的组成及功能

m6A 修饰是指 RNA 腺苷第 6 位氮原子的甲基化修饰, 是真核生物 mRNA 中最常见和最丰富的内部修饰, 约占已知 RNA 修饰的 97.4%^[9]。m6A 也广泛存在于非编码 RNA 中, 包括微小 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long noncoding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (circular RNA, circRNA)。m6A 的修饰主要发生在 3' - 非翻译区、终止密码子附近, 以及一致基序 RRACH 的内部长外显子内 (R=A/G, H=A/C/U)。m6A 修饰是动态可逆的修饰, 主要通过甲基转移酶复合物、去甲基化酶、m6A 结

合蛋白调节。

甲基转移酶复合物主要催化活性甲基供体 (如 S-腺苷甲硫氨酸) 上的甲基转移至 RNA 上, 并上调 RNA 的甲基化水平。其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)、Wilms 肿瘤 1 相关蛋白 (Wilms' tumor 1-associating protein, WTAP)、RNA 结合基序蛋白 15、病毒样 m6A 甲基转移酶相关蛋白、锌指 CCCH 结构域包含蛋白 13 等。METTL3、METTL14 是甲基转移酶复合物的核心组分, METTL3 作为催化活性亚基, 负责将活性甲基供体上的甲基转移到受体腺苷第 6 位的氮原子上。而 METTL14 与 METTL3 形成共定位的异源二聚体, 主要负责与 mRNA 结合, 并协助甲基定位, 在底物识别和增强 METTL3 甲基转移酶活性方面起着关键作用^[10]。WTAP 是调控亚基, 可以结合 METTL3-METTL14 二聚体并诱导其向底物招募及定位^[11]。其他甲基转移酶的功能还需进一步的探索。

去甲基化酶有去除 RNA 上甲基的作用, 主要包括脂肪含量和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity-associated protein, FTO) 和 α -酮戊二酸依赖的双加氧酶碱性 B 同源物 5 (alkB homolog 5, ALKBH5)。这两种酶通过不同途径发挥相似作用。FTO 主要通过氧化 m6A 生成不稳定的中间产物 N6-羟甲基腺苷和 N6-甲酰基腺苷, 进而生成正常腺苷^[12]。而 ALKBH5 直接从 m6A 甲基化腺嘌呤中去除甲基^[13]。

m6A 结合蛋白可以特异性识别 m6A 位点, 主要包括 YTH 结构域蛋白家族成员, 可分为 2 个不同的亚家族: YTHDF1/2/3 和 YTHDC1/2。YTHDC1 主要参与 mRNA 从细胞核的转运, 也参与 mRNA 剪接的调控, 而 YTHDC2 通过识别 m6A 修饰影响 mRNA 的稳定性和翻译。YTHDF2 通过选择性识别 m6A 并加速 mRNA 的降解。YTHDF1、YTHDF3 促进 m6A 修饰的 mRNA 的翻译。目前已知的其他几种 m6A 结合蛋白, 如胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1/2/3、真核起始因子 3 和异质核糖核蛋白 A2/B1 (heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1, HNRNP A2/B1) 也影响 mRNA 的剪接、翻译、稳定性和降解^[14]。

2 m6A 修饰在 PH 中的研究进展

m6A 修饰是表观遗传学修饰的重要组成部分,

在许多生物过程和疾病的发病机制中发挥重要作用,是分子生物学领域研究的热点。其研究主要集中在肿瘤、胚胎及神经元发育、炎症疾病、免疫系统疾病、心血管疾病、代谢紊乱、细菌耐药、病毒复制和衰老。近年来许多研究已经表明 m6A 修饰在 PH 的发生、发展中起重要作用,且不同的 m6A 调节蛋白在 PH 中起不同作用。

2.1 m6A 甲基转移酶在 PH 中的研究进展

m6A 甲基转移酶作为 m6A 修饰的写入器通过影响肺动脉平滑肌细胞 (pulmonary artery smooth muscle cells, PSMCs) 的增殖、迁移、凋亡促进 PH 的发生、发展。有研究发现在特发性肺动脉高压 (idiopathic pulmonary hypertension, IPAH) 患者外周血中总 m6A 水平升高,且在低氧诱导 PH 大鼠模型、低氧处理及血小板源性生长因子 BB 诱导的 PSMCs 中, METTL3 和 YTHDF 1 表达均增加,且升高 m6A 可能影响与细胞增殖、凋亡相关的基因 (如 RPS27A、Smad3、TP53、Foxd3) 的甲基化水平,参与 IPAH 发生^[15]。体内和体外研究均发现 METTL3 mRNA 和蛋白异常上调,且下调 METTL3 可减弱 PSMCs 增殖和迁移^[15-16]。表明在 PH 中 METTL3 表达升高,影响 m6A 水平,促进 PH 的发生、发展。但 XU 等^[17]在出生后缺氧诱导的 PH 大鼠模型中研究发现,出生后缺氧可导致 PH,这可以持续到成年。PH 的发生和持续可能是由于 METTL3 的持续低表达影响了 PH 相关基因的 m6A 水平。研究发现 17 β -雌二醇通过上调 METTL3 水平,促进磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶 3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6 bisphosphatase 3, PFKFB3) mRNA m6A 甲基化水平,促进 PFKFB3 蛋白表达,最终促进平滑肌细胞增殖、迁移能力^[18]。真核翻译起始因子 2 (eukaryotic initiation factor 2, eIF2) 是一类异源三聚体的 G 蛋白,由 α 、 β 、 γ 亚基组成,其中 eIF2 α 是哺乳动物细胞中代谢应激反应的关键因子,研究发现 eIF2 α 在野百合碱诱导的 PAH 肺血管重构中起着非常重要的作用, METTL3、WTAP 和 YTHDF1 可促进 mRNA 的 m6A 修饰,上调 eIF2 α 促进 PAH 肺血管重构^[19]。磷酸酶和紧张素同源物 (phosphatase and tensin homologue, PTEN) 负责正常细胞的维持并作为肿瘤抑制因子,PTEN 在缺氧肺组织和缺氧诱导的 PSMCs 中表达降低,沉默 PTEN 可促进不可逆的 PH 进展。在缺氧诱导的 PSMCs 中 YTHDF2 显著

升高, YTHDF2 通过识别 METTL3 介导的 m6A 修饰的 PTEN mRNA,促进 PTEN mRNA 的降解。PTEN 的降低通过激活 PI3K/Akt 信号通路导致 PSMCs 过度增殖,表明 METTL3/YTHDF2/PTEN 轴在缺氧诱导的 PH 中发挥重要作用^[20]。组蛋白甲基转移酶 SETD2 催化组蛋白 H3 上 36 位赖氨酸的三甲基化, ZHOU 等^[21]研究发现在缺氧诱导的 PH 小鼠 PSMCs 中 SETD2 和 METTL14 表达升高,而 PSMCs 中 SETD2 的缺乏可降低 METTL14 表达水平和 m6A RNA 甲基化水平,保护小鼠免受缺氧诱导的 PH。YAO 等^[22]研究发现在缺氧诱导的 PH 和 PSMCs 中,髓系嗜生态病毒整合位点 1 (myeloid ecotropic viral integration site 1, MEIS1) 表达下调。而过表达 MEIS1 可逆转缺氧诱导下 PSMCs 的增殖和迁移,提示 MEIS1 介导肺动脉重塑参与 PH,且在缺氧条件下 MEIS1 通过 METTL14/MEIS1/p21 信号通路诱导 PSMCs 增殖和迁移。

综上所述, m6A 甲基转移酶尤其是 METTL3 和 METTL14 在 PH 中表达升高,使 m6A 水平升高,影响 PSMCs 的增殖、迁移,参与 PH 发展,但在不同的动物模型中有不同的表现。

2.2 m6A 去甲基化酶在 PH 中的研究进展

有研究发现在野百合碱 (Monocrotaline, MCT) 诱导的 PAH 大鼠模型中,肺组织中 FTO 和 ALKBH5 的表达减少,FTO 表达下调可能在 mRNA m6A 修饰中起主导作用,并过调节炎症、糖酵解、转化生长因子- β 家族受体成员、细胞外基质受体相互作用和血小板衍生生长因子信号通路参与 PH 的发生^[23]。而 XU 等^[24]在缺氧诱导的 PH 大鼠肺组织中发现 FTO 表达升高,高表达的 FTO 通过调节周期素 D1 (细胞 G1/S 转变的正向调节因子) m6A 的丰度,破坏 Cyclin D1 的稳定性,引起细胞周期阻滞,诱导细胞增殖,从而参与 PH 发生。

上述研究表明, m6A 甲基转移酶参与 PH 发生、发展,但其研究相对较少,具体的信号通路也尚不明确,有待进一步的研究。

2.3 m6A 结合蛋白在 PH 中的研究进展

目前,对 PH 中 m6A 结合蛋白的研究主要集中于 YTHDC1 和 YTHDF1/2。ZHENG 等^[25]研究发现,体外缺氧诱导的肺动脉内皮细胞 (pulmonary artery endothelial cell, PAEC) 和 Sugden 缺氧 PH 小鼠模型中 YTHDC1 表达下调, YTHDC1 重组蛋白被发现抑制

PAEC 增殖; YTHDC1 靶向的差异性表达基因在血管生成、内皮细胞迁移、流体剪切应力和干细胞维持中富集, 也发现 NF- κ B1、Foxd3 可能参与了 YTHDC1 调控。细胞焦亡是一种程序性细胞死亡的形式, 参与了低氧性 PH (hypoxic pulmonary hypertension, HPH) 病理生理进展。在缺氧诱导的 PAEC 中研究发现 YTHDC1 介导的 m6A 诱导了 FENDRR (LncRNA FOXF1-AS1, 一种长链非编码) 下调, 进而通过减少动力蛋白相关蛋白 1 启动子区域 RNA-DNA 三联体的形成来抑制启动子 DNA 甲基化, 从而促进缺氧诱导的 PAEC 焦亡^[26]。也有研究发现 YTHDF1 通过以 m6A 依赖的方式增强黑色素瘤抗原家族 D1 翻译, 促进 PSMCs 增殖和表型转换^[27]。LIU 等^[28] 研究发现 METTL14 和 YTHDF2 在 PAH 中显著升高; YTHDF2 识别 m6A 修饰的 GRB-2 相关接头蛋白 (GRB-2 related adaptor protein, GRAP) mRNA (GRAP 是 GRB-2 相关接头蛋白, 其过表达通过抑制 Ras/Erk 信号通路, 在体外和体内显著减轻 PAH PSMCs 的增殖和侵袭能力), 并促进 GRAP mRNA 的降解, 导致 GRAP 表达降低, 促进 PSMCs 的增殖迁移和 PH 发展。HU 等^[29] 在小鼠 PH 模型中研究发现, 在 PH 的发展过程中, YTHDF2 蛋白表达上调通过促进血红素加氧酶 1 (heme oxygenase 1, Hmox1) mRNA 降解, 加速了 PSMCs 的早期巨噬细胞活化和后期增生, 促进 PH 发生、发展。有研究发现, 在 MCT 诱导的 PH 大鼠模型中, HNRNPA2B1 表达水平升高。HNRNPA2B1 的靶基因在 PSMC 的肌肉细胞分化和血管发育调控中富集。此外, 预测的转录因子 Foxd2/3 和 NF- κ B 可能参与 HNRNPA2B1 的调控, HNRNPA2B1 可调控 PSMCs 增殖和表型转变, 促进 PH 发展^[30]。SU 等^[31] 研究表明在缺氧诱导的 PAH 大鼠肺组织中 circRNA 的 m6A 丰度显著降低。此外, 在缺氧条件下, m6A 调节因子影响 circRNA-miRNA-mRNA 共表达网络, 导致 Foxo、Wnt 信号通路激活, 同时发现 circXpo6 和 circTmtc3 的 m6A 水平与 PH 有相关性。

综上所述, m6A 结合蛋白可能通过影响细胞增殖、凋亡等相关通路中分子 mRNA 或 circRNA 参与 PH 的发生、发展。

3 总结与展望

PH 是一种常见慢性呼吸系统疾病, 其发病率

和致死率都极高, 预后较差, 目前缺乏根治的方法。m6A 修饰是最常见的 RNA 甲基化修饰, 是动态可逆的过程, 主要通过甲基转移酶复合物、去甲基化酶和 m6A 结合蛋白调节, 已经发现多种 m6A 修饰的调节蛋白。目前的研究发现 m6A 及其调节蛋白主要通过促进 PSMCs/PAEC 增殖、抗凋亡、炎症等信号通路参与肺血管重塑, 从而促进 PH 形成。但目前 m6A 在 PH 中的研究是相对较少的, 部分 m6A 调节蛋白的作用尚不清楚, 具体的信号通路也不明确, 且部分的作用机制是通过生物信息学分析研究, 缺乏具体的实验验证。现有的研究表明 m6A 主要在 PSMCs/PAEC 增殖、凋亡中起重要作用, 但 m6A 修饰在其他 PH 的发病机制中的作用尚未可知, 有待进一步研究。未来的研究不仅需探明 m6A 相关蛋白在 PH 中的表达变化, 还要研究各种甲基化酶、去甲基化酶如何调节下游蛋白的表达参与 PH 形成, 以及 m6A 结合蛋白如何介导 PH 中 m6A 甲基化的活性和机制。目前的研究大多为动物实验, 缺乏临床的研究。而且调节 m6A 失调治疗 PH 的可能性也尚不明确, 有待进一步的研究。最终针对 m6A 及其相关的信号通路开发治疗 PH 的安全、有效、经济的药物, 减轻该疾病负担。

参 考 文 献 :

- [1] XIA Y, ZHANG Y Y, HUANG J, et al. N6-methyladenosine modifications in pulmonary hypertension[J]. *Pharmacology*, 2023, 108(6): 497-503.
- [2] DAI Z Y, ZHU M M, PENG Y, et al. Endothelial and smooth muscle cell interaction via FoxM1 signaling mediates vascular remodeling and pulmonary hypertension[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(6): 788-802.
- [3] HUMBERT M, GUIGNABERT C, BONNET S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives[J]. *Eur Respir J*, 2019, 53(1): 1801887.
- [4] BERGHAUSEN E M, JANSSEN W, VANTLER M, et al. Disrupted PI3K subunit p110 α signaling protects against pulmonary hypertension and reverses established disease in rodents[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(19): e136939.
- [5] DESROSIERS R, FRIDERICI K, ROTTMAN F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1974, 71(10): 3971-3975.
- [6] YUE Y N, LIU J Z, HE C. RNA N6-methyladenosine methylation in post-transcriptional gene expression regulation[J]. *Genes Dev*, 2015, 29(13): 1343-1355.

- [7] ENGEL M, EGGERT C, KAPLICK P M, et al. The role of m6A/mRNA methylation in stress response regulation[J]. *Neuron*, 2018, 99(2): 389-403.e9.
- [8] DENG L J, DENG W Q, FAN S R, et al. m6A modification: recent advances, anticancer targeted drug discovery and beyond[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 52.
- [9] HE P C, HE C. m6A RNA methylation: from mechanisms to therapeutic potential[J]. *EMBO J*, 2021, 40(3): e105977.
- [10] WANG P, DOXTADER K A, NAM Y. Structural basis for cooperative function of Mettl3 and Mettl14 methyltransferases[J]. *Mol Cell*, 2016, 63(2): 306-317.
- [11] PING X L, SUN B F, WANG L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase[J]. *Cell Res*, 2014, 24(2): 177-189.
- [12] FU Y, JIA G F, PANG X Q, et al. FTO-mediated formation of N6-hydroxymethyladenosine and N6-formyladenosine in mammalian RNA[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 1798.
- [13] ZHENG G Q, DAHL J A, NIU Y M, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1): 18-29.
- [14] XU Z J, LV B B, QIN Y, et al. Emerging roles and mechanism of m6A methylation in cardiometabolic diseases[J]. *Cells*, 2022, 11(7): 1101.
- [15] HUANG T, ZENG Y H, YANG Y, et al. Comprehensive analysis of m6A methylomes in idiopathic pulmonary arterial hypertension[J]. *Epigenetics*, 2023, 18(1): 2242225.
- [16] 陈悦, 唐竞桐, 罗仕蓉. METTL3-m6A 途径抑制肺动脉平滑肌细胞增殖的实验研究[J]. *海南医学*, 2021, 32(8): 953-956.
- [17] 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.
- [18] 文豪. 17 β -雌二醇上调 METTL3 促进 PFKFB3 mRNA 甲基化促进 MCT 诱导的肺动脉高压发展的机制研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2020.
- [19] 黄雯茜. mRNA 的 m6A 修饰上调 eIF2 α 在野百合碱诱导的肺动脉高压肺血管重构中的作用及机制[D]. 衡阳: 南华大学, 2022.
- [20] 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.
- [21] 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 (Albany NY)*, 2021, 13(5): 7538-7548.
- [22] YAO M Z, GE X Y, LIU T, et al. MEIS1 regulated proliferation and migration of pulmonary artery smooth muscle cells in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Life Sci*, 2020, 255: 117822.
- [23] 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 (Albany NY)*, 2021, 13(14): 18238-18256.
- [24] XU J, YIN D, ZHANG W J, et al. The role and mechanism of FTO in pulmonary vessels[J]. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2023: 1-16.
- [25] ZHENG H, WU D, CHEN X Y, et al. Endothelial downregulation of nuclear m6A reader YTHDC1 promotes pulmonary vascular remodeling in sugen hypoxia model of pulmonary hypertension[J]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e24963.
- [26] WANG X Y, LI Q, HE S Y, et al. LncRNA FENDRR with m6A RNA methylation regulates hypoxia-induced pulmonary artery endothelial cell pyroptosis by mediating DRP1 DNA methylation[J]. *Mol Med*, 2022, 28(1): 126.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] HU L, YU Y F, SHEN Y Y, et al. Ythdf2 promotes pulmonary hypertension by suppressing Hmox1-dependent anti-inflammatory and antioxidant function in alveolar macrophages[J]. *Redox Biol*, 2023, 61: 102638.
- [30] 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.
- [31] 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.

(李科 编辑)

本文引用格式: 刘喜悦, 薛小丽, 胡雅婷, 等. N6-甲基腺苷修饰及其在肺动脉高压中的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(14): 44-48.

Cite this article as: LIU X Y, XUE X L, HU Y T, et al. N6-methyladenosine modification and its roles in pulmonary hypertension[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(14): 44-48.