



RNA甲基化、代谢重编程与肺动脉高压

胡丽¹, 沈乐瑶¹, 甘雄康¹, 张雨辉¹, 奉雨心¹, 王杰^{1*}, 陈峰^{1,2*}

1. 南京医科大学基础医学院法医学系, 南京 211166;

2. 南京医科大学心血管病转化医学协同创新中心, 南京 211166

* 联系人, E-mail: wangjiefm@njmu.edu.cn; fchen@njmu.edu.cn

2023-08-30 收稿, 2023-12-13 修回, 2023-12-15 接受, 2023-12-18 网络版发表

国家自然科学基金(82200057, 82300069, 82225023, 82121001)和江苏省基础研究计划自然科学基金(BK20220321, 18KJB340002, BK20230304)资助

摘要 脉高压(pulmonary hypertension, PH)是一种以肺血管重构为主要病理特征的临床综合征, 患者肺血管阻力和肺动脉压力升高, 最终因右心衰竭而死亡. 近年来, PH血管重构的分子机制研究逐步深入, RNA甲基化作为当前生命科学领域的研究热点, 被证实在PH进程中发挥着多种调节作用, 包括参与肺血管平滑肌细胞表型转化、内皮细胞间质转化和巨噬细胞免疫炎症等过程. 同时, 大量的研究表明, PH进程中多种肺血管细胞均存在着异常的代谢重编程, 进而加剧血管重构的发生. 多项研究显示, RNA甲基化修饰和代谢重编程可以相互调控参与疾病的发生, 但两者是否可以相互调控协同促进PH的发生发展目前尚不明确. 基于此, 本文系统梳理了RNA甲基化、代谢重编程及其与PH发病机制的最新研究进展, 并展望了三者之间潜在的生物学联系, 期望能够为PH血管重构的发病机制研究及其靶向干预提供新思路.

关键词 肺动脉高压, 血管重构, RNA甲基化, 代谢重编程

肺高压(pulmonary hypertension, PH)是一种罕见但十分严重的心血管疾病, 其发病可累及各年龄段的人群, 近年来其患病率逐渐增加. 国际上对PH最新的定义是: 在海平面静息状态下, 通过右心导管测量平均肺动脉压力(mean pulmonary artery pressure, mPAP)大于20 mmHg, 并伴有一系列临床病理特征的综合征^[1], 可表现为肺血管重构及肺血管阻力增加, 最终导致PH患者右心室肥大及心室重构. 如不积极治疗, 患者最终可因右心室衰竭而死亡.

根据病理生理、临床表现和血流动力学改变, PH主要分为5类: (1) 动脉性PH(pulmonary arterial hypertension, PAH); (2) 左心疾病相关PH; (3) 肺部疾病和/或低氧所致PH; (4) 慢性血栓栓塞性PH和/或其他肺动脉阻塞性病变所致PH; (5) 原因未明和/或多因素所致PH.

PH发病机制复杂, 不同类型的PH患病率有所不同, 也可因发病原因及疾病状态而异. 据统计, 动脉性PH(第1类)年发病率为平均每百万人中2~5例, 且大多数为女性; 但在左心疾病相关的PH(第2类)中, 中老年男性成为主要的受累人群. 与此同时, PH临床症状缺乏特异性, 诊断常存在困难和延迟, 确诊后患者平均生存时间短. 因此, 寻找新的诊断标志物, 在PH早期进行有效准确的诊断至关重要^[2,3].

PH发病机制复杂, 以第1类动脉性PH(PAH)为例, 其发病过程涉及多种肺血管细胞和管周细胞, 其中内皮细胞、平滑肌细胞、纤维细胞和巨噬细胞等多种细胞的功能失调均会引发血管重构, 从而促进PAH的发生、发展. 此外, 环境和遗传因素也在PAH的发病进程中发挥着重要作用^[4]. 目前, 临床上针对PAH的治疗药

引用格式: 胡丽, 沈乐瑶, 甘雄康, 等. RNA甲基化、代谢重编程与肺动脉高压. 科学通报, 2024, 69: 1698–1714

Hu L, Shen L Y, Gan X K, et al. RNA methylation, metabolic reprogramming and pulmonary hypertension (in Chinese). Chin Sci Bull, 2024, 69: 1698–1714, doi: 10.1360/TB-2023-0908

物主要包括针对内皮素通路的内皮素1受体拮抗剂、针对一氧化氮(nitric oxide, NO)通路的可溶性鸟苷酸环化酶(sGC)激动剂或磷酸二酯酶5(PDE5)抑制剂, 以及针对前列环素通路的前列腺素类似物或非前列腺素IP受体激动剂。然而, 这些药物都只能暂时缓解症状, 无法阻止或逆转PAH的进展, 且不适用于其他类型的PH或其有效性不佳^[3]。因此, 明确PH血管重构的机制, 深入探究其中的病理生理学改变对进一步优化PH患者治疗策略, 提高PH患者的预后和生活质量至关重要。

随着对PH分子生物学基础研究的不断深入, 许多新的潜在治疗靶点和信号通路也陆续被揭示。表观遗传调控一直是PH的研究热点, 从早期的DNA甲基化修饰、组蛋白修饰到非编码RNA调控, 再到近年来的RNA甲基化修饰, 所涉及的多个表观调控因子均被证实参与PH的发生发展进程中起着重要作用。此外, 细胞代谢异常是PH疾病的重要特征之一, 包括但不限于代谢酶自身或代谢调控蛋白的表达或活性变化, 即代谢重编程。代谢重编程可导致血管稳态失衡和血管重构, 促进PH的发生发展。有趣的是, RNA甲基化与代谢重编程在多种疾病的发生发展过程中可以相互调控, 互为因果, 但是二者是否在PH的进程中发挥着协同作用, 共同促进血管重构的发生尚未可知。为了进一步了解RNA甲基化、代谢重编程与PH发病机制三者之间潜在的生物学联系, 本文系统地对其最新研究进展进行了梳理和归纳, 以期对PH的发病新机制研究和靶向干预提供新思路。

1 RNA甲基化修饰

目前, 真核生物中已被发现超过170种RNA修饰, 其中RNA甲基化修饰占全部RNA修饰的60%以上, 是最主要的RNA修饰类型^[5]。RNA甲基化的形成是RNA甲基腺嘌呤(adenosine, A)在甲基转移酶(Writers)的催化下被选择性地添加甲基基团的化学修饰现象, 而N⁶-甲基腺嘌呤(N⁶-methyladenosine, m⁶A)是RNA腺嘌呤碱基第6位氮原子(N)上的甲基化, 是高等生物mRNA和lncRNAs上最为普遍的修饰^[6], 占RNA甲基化修饰的80%。随着研究的深入, 科学家们还发现了其他的RNA甲基化修饰, 包括5-甲基胞嘧啶(m⁵C)、N¹-甲基腺苷(m¹A)、N⁶,2'-O-二甲基腺苷(m⁶Am)、N⁷-甲基鸟苷(m⁷G)、5-羟甲基胞嘧啶(hm⁵C)和假尿嘧啶(Ψ)等^[7]。RNA甲基化修饰是一种动态且可逆的修饰过程, 它能够直接或间接地影响RNA降解、翻译和剪接等生物学

过程, 在多种病理生理过程中扮演着重要角色。

1.1 腺苷甲基化

1.1.1 N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)

m⁶A甲基化修饰是真核生物mRNA上含量最为丰富的修饰, 主要分布在终止密码子、3'-UTR和长外显子区域, 该修饰由甲基转移酶(Writers)、去甲基化酶(Erasers)和m⁶A阅读蛋白(Readers)介导。m⁶A甲基化修饰是指在METTL3、METTL14等Writers的作用下, RNA上腺嘌呤(A)的第6位N发生甲基化修饰, 继而被m⁶A阅读蛋白(Readers)所识别发挥下游功能, 如mRNA翻译、降解及剪切等过程。研究表明, Writers负责催化m⁶A修饰, 而Readers中的YTHDF1能够促进m⁶A修饰的mRNA翻译, YTHDF2能够降低m⁶A修饰的mRNA稳定性, 而YTHDF3可以与YTHDF1协同促进蛋白质合成^[8,9]。m⁶A去甲基化酶Erasers能够将上述m⁶A甲基化修饰状态去除, 因此m⁶A修饰是一个动态调节的过程。

1.1.2 N¹-甲基腺苷(N¹-methyladenosine, m¹A)

m¹A修饰是一种普遍存在于真核生物tRNA、rRNA和mRNA上可逆的RNA转录后修饰。m¹A修饰主要分布在哺乳动物mRNA上的起始密码子区域^[10]。在胞质tRNA中, m¹A修饰发生在9、14、22、57和58这5个不同的位置, 其中研究最多的是发生在9和58位置的m¹A修饰^[11]。研究表明, m¹A9能通过破坏A9和U64之间形成的不稳定的Watson-Crick相互作用, 使得U64与A50相结合, 从而增强tRNA的结构稳定性, 并能诱导tRNA的正确折叠^[12]。

1.1.3 N⁶,2'-O-二甲基磷酸腺苷(N⁶,2'-O-dimethyladenosine, m⁶Am)

m⁶Am是指在m⁶A修饰的基础上, 与5'帽相邻的第二个碱基也被甲基化, 产生2'甲氧基结构(2'-O-CH₃)。与m⁶A的分布所不同的是, m⁶Am修饰主要发生于mRNA 5'帽子结构下游的核苷酸残基上。相关研究表明, m⁶Am是FTO(fat mass and obesity-associated protein)的首选细胞底物, 并能通过抑制DCP2的脱帽作用以及抑制miRNA介导的mRNA降解来提高mRNA的稳定性^[13]。

1.2 胞嘧啶甲基化

1.2.1 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m⁵C)

m⁵C修饰被报道存在于多种RNA中, 在tRNA和rRNA中高丰度稳定存在, m⁵C RNA甲基化修饰是由

NOL1/NOP2/SUN结构域(NSUN)家族的酶以及DNA甲基转移酶同源物DNMT2催化. 目前的研究表明, m^5C 修饰能维持mRNA、tRNA以及rRNA的稳定性、介导核质穿梭^[14]以及参与DNA损伤修复^[15], 并在干细胞发育、分化和重编程中发挥重要作用^[16].

1.2.2 5-羟甲基胞嘧啶(5-hydroxymethylcytosine, hm^5C)

Fu等人^[17]发现, RNA中的 m^5C 与DNA一样, 都可以被TET酶氧化为 hm^5C . MeRIP-seq结果显示, TET酶偏向于氧化编码区的 m^5C 修饰, 因此该修饰主要存在于蛋白质编码转录本的外显子和内含子区域. 研究表明, hm^5C 往往与果蝇中的翻译激活相关^[18].

1.3 N^7 -甲基化鸟苷(N^7 -methylguanine, m^7G)

m^7G 帽结构位于成熟真核mRNA的5'末端, 是维持tRNA的完整性和稳定性所必需的. tRNA中 m^7G 甲基化复合物主要由甲基化酶METTL1和辅助蛋白WDR4组成. 最新的研究表明, WDR4可作为METTL1和tRNA T臂的支架^[19].

1.4 尿苷异构化

1.4.1 假尿苷(Ψ)

假尿苷(Ψ)是尿苷碱基的异构化, 是细胞RNA中最常见的修饰核苷, 在rRNA和tRNA中也较为丰富, 又被称为RNA的“第五种核苷”, 其过程是由假尿嘧啶合成酶进行催化, 使尿嘧啶核苷酸(U)化学结构发生改变, 形成假尿嘧啶核苷酸. 研究表明, Ψ 还参与调节pre mRNA加工、提高mRNA结构的稳定性以及调节翻译的保真和终止^[20].

1.4.2 N^1 -甲基假尿苷(1-methylpseudouridine, $m\Psi$)

N^1 -甲基假尿苷是一种在 N^1 位置进行甲基修饰的假尿苷衍生物, 天然存在于18S rRNA和许多生物体中的tRNA中. Andries团队^[21]发现, 用 N^1 -甲基-假尿苷全面替代尿苷, 相较于仅使用假尿苷替代, 可以更有效地降低mRNA的免疫原性, 并且在增强mRNA的蛋白质表达能力方面更为突出.

2 RNA甲基化修饰与PH

PH的主要病理改变为肺小血管重构, 其发病机制十分复杂, 近年来国内外的一系列研究工作表明, RNA甲基化修饰在PH的发生发展中发挥重要作用.

2.1 m^6A RNA甲基化修饰参与PH发生

2020年, Wang等人^[22]首先通过circRNAs转录组学研究发现, 缺氧造模PH大鼠肺组织中circRNAs的整体 m^6A 修饰水平低于健康大鼠肺组织, 发生 m^6A 修饰的circRNAs可以通过circRNA-miRNA-mRNA调控PH发病过程中的基因网络. 随后Zhou等人^[23]发现, SEDT2敲除小鼠可以通过下调肺动脉平滑肌细胞(pulmonary artery smooth muscle cells, PSMCs)中METTL14的表达介导 m^6A 修饰的减少, 缓解PH的发生. 上述研究提示, m^6A RNA甲基化修饰可能参与PH的病理过程, 但其中的机制并未阐述. 我们研究团队^[24]发现, 在人PAH、小鼠(SU5416联合慢性缺氧(Su/Hx))PH肺组织及大鼠野百合碱(MCT)造模PH肺动脉组织中, m^6A 修饰水平和甲基化转移酶METTL3的蛋白表达水平均显著增加. 有趣的是, Xu等人^[25]研究发现, m^6A 甲基转移酶METTL3、METTL14和去甲基化酶FTO、ALKBH5在缺氧诱导的新生SD大鼠PH模型肺组织中的表达均显著下调. 以上结果显示, m^6A RNA甲基化修饰与PH的发生发展密切相关, 但在不同的PH疾病模型中或涉及具体的细胞类型不同时, m^6A 修饰相关的蛋白发挥的具体功能可能截然不同.

PASMCs表型转化是PH血管重构的中心环节. 我们团队^[24]进一步研究发现, m^6A 识别蛋白YTHDF1在人PAH、小鼠PH肺组织及大鼠PH肺动脉组织的表达中明显上调, 且在血管中膜PASMCs中显著富集; 相应地, PH条件下的PASMCs中YTHDF1的表达也明显升高, 这揭示了YTHDF1以 m^6A 依赖性的方式识别并促进MAGED1 mRNA翻译, 导致PASMCs表型转化, 继而介导PH的发生, 明确了 m^6A 修饰及其识别蛋白在PH中的具体作用机制. 相似地, Qin等人^[26]也发现, 在大鼠PH模型中, 抑制METTL3表达导致PASMCs增殖和迁移能力下降, 但分析其中的机制发现是METTL3通过促进PTEN mRNA的 m^6A 甲基化修饰, 继而被YTHDF2所识别并促进其降解参与PH的进展. Zeng等人^[27]研究发现, 缺氧小鼠PASMCs中METTL14和SETD2的表达水平升高, 而SETD2缺失也导致METTL14的表达水平和 m^6A RNA甲基化水平的下调. Xu等人^[28]研究发现, PH大鼠PASMCs中FTO的表达明显上升, 导致细胞周期蛋白Cyclin D1的表达水平和 m^6A 修饰水平增高, 促进PASMCs增殖和血管重构. 综上, 各团队的研究结果均证实了 m^6A 修饰及其识别蛋白均可以介导PASMCs的

表型调节参与PH的发生。

与此同时, 内皮细胞功能紊乱在PH血管损伤及重构中也发挥着不可替代的作用。Wang等人^[29]首次发现, 在缺氧的人肺动脉内皮细胞(pulmonary arterial endothelial cells, PAECs)中, m⁶A修饰识别蛋白YTHDC1可以通过降解lnc RNA FENDRR影响DRP1启动子区的甲基化, 来调节内皮细胞的焦亡以及PH的血管重构。这是对m⁶A修饰参与PAECs调节PH病理进程的首次报道, 但是对m⁶A修饰在PAECs中的作用机制尚未明确。随后, Wang研究团队^[30]发现, 在大鼠PAECs中, m⁶A修饰甲基化转移酶METTL3的表达随缺氧时间依赖性升高, 敲低METTL3可以明显减缓缺氧诱导的PAECs间充质转化过程, 分析其中机制发现, 缺氧诱导下大鼠PAECs中上调的METTL3可以通过激活TRPC6/Calcineurin/NFAT通路调节PAECs的迁移和间充质转化参与PH的发生发展。上述研究表明, m⁶A RNA甲基化修饰也可以调节PAECs的表型参与PH的病理生理过程。

除此之外, 其他血管细胞及管周炎症细胞也参与PH的病理发展。Gao等人^[31]通过生物信息学方法对来自基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中正常及特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH)人群肺组织的m⁶A RNA甲基化修饰表达模型进行分析, 发现在IPAH人群肺组织中共有22个m⁶A RNA甲基化修饰相关蛋白的表达; 同时KEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)通路富集分析等方法结果揭示了差异表达的m⁶A修饰相关蛋白和IPAH免疫微环境存在潜在联系。本研究团队^[32]的最新研究结果显示, 肺泡巨噬细胞中的YTHDF2能够通过调控HO-1 mRNA的降解继而介导炎症和氧化应激参与PH的发生发展, 这进一步证实了m⁶A RNA修饰在PH管周炎症细胞中的作用。

2.2 m⁷G RNA甲基化修饰参与PH发生

Wang等人^[33]对低氧性PH大鼠模型肺组织中m⁷G RNA甲基化修饰的lncRNAs进行了转录组测序分析, 结果发现, 在低氧性PH肺组织中, lncRNAs的m⁷G甲基化水平显著上调, 首次验证了m⁷G lncXR_591973和m⁷G lncXR_592398在PH条件下的肺组织中明显升高。此外, 通过差异表达m⁷G lncRNAs的KEGG富集分析发现, 上调的m⁷G lncRNAs在血管平滑肌收缩通路中发挥重要调控作用。随后, Wang等人^[34]用机器学习等方法分析GEO数据库中正常人和PAH患者肺组织的m⁷G RNA甲

基化修饰调节因子, 发现了15种差异表达基因; 与此同时, 研究还通过聚类分析鉴定了2种m⁷G分子亚型, 并发现CD4⁺ T细胞、调节性T细胞等免疫细胞浸润与m⁷G RNA甲基化修饰密切相关。

综上, RNA甲基化修饰在PH中的研究还不够深入, 且主要集中在m⁶A修饰方面(表1)。m⁶A RNA甲基化修饰被报道主要介导PASCs的表型调节参与PH的病理生理过程, 在PAECs功能紊乱及管周炎症细胞中也略有报道, 但关于m⁶A修饰相关蛋白在PH中的具体作用机制以及临床意义的相关研究依旧较少。随着测序和分子生物学技术的不断演进, 越来越多的RNA甲基化修饰的相关蛋白被发现, 关于RNA甲基化修饰在PH中的异常调控仍是当前研究的重要课题。

3 代谢重编程

代谢重编程(metabolic reprogramming, MR)是指细胞为满足能量需求, 通过改变代谢模式而促进细胞存活和生长的机制, 其普遍存在于多种疾病中^[38]。与三大供能物质相对应, 代谢重编程主要分为葡萄糖、脂肪酸及氨基酸的代谢重编程, 被证明参与多种病理生理过程(表2)。

3.1 葡萄糖代谢重编程(有氧糖酵解)

有氧条件下, 正常细胞往往通过有氧呼吸以高效获取ATP, 而肿瘤细胞则偏向通过糖酵解大量消耗葡萄糖以获得能量, 加速肿瘤细胞增殖, 这就是著名的Warburg效应, 这也是提出的最早、最为经典的葡萄糖代谢重编程^[56]。随着研究的深入, 科学家们发现, 葡萄糖代谢重编程在除肿瘤以外的其他疾病中也存在着重要的科学价值。

己糖激酶、磷酸果糖激酶和丙酮酸激酶作为糖酵解过程中的限速酶, 其表达和活性在多种肿瘤中均明显升高, 以促进有氧糖酵解^[57]。其中, 靶向抑制己糖激酶2(HK2)的活性可显著抑制有氧糖酵解的发生^[58,59]。磷酸果糖激酶1(PFK-1)的活性主要受磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶(PFKFB)家族成员调控, 通过催化6-磷酸果糖产生2,6-二磷酸果糖。2,6-二磷酸果糖是PFK1的变构激活剂, 能显著提高PFK-1的催化活性。抑制PFKFB2可降低有氧糖酵解而缓解肺癌进展^[41]。PFKFB3被发现不仅在癌细胞中表达升高, 而且在脂多糖或缺氧处理的上皮细胞和巨噬细胞等多种细胞类型中明显上调, 介导脓毒血症及髓性白血病等疾病的发

表 1 RNA甲基化修饰在PH中的作用

Table 1 The role of RNA methylation in pulmonary hypertension

RNA修饰	酶	表达	细胞(组织)类型	调控功能	作用靶点	参考文献
m ⁶ A	YTHDF1	上调	人、大鼠肺动脉组织, PASMCs	YTHDF1通过结合m ⁶ A修饰的MAGED1 mRNA增强其翻译	MAGED1	[24]
		下调	缺氧造模的PH大鼠肺组织	m ⁶ A修饰调控circRNA-miRNA-mRNA网络	circ Xpo6和circTmtc3	[35]
	METTL3/YTHDF2	上调	PASMCs和缺氧造模的PH大鼠肺组织	METTL3/YTHDF2/PTEN轴促进PASMCs增殖	PTEN	[26]
	SETD2/METTL14	上调	缺氧刺激的小鼠PASMCs	SETD2/METTL14介导的m ⁶ A修饰促进PASMCs增殖和PH	—	[23]
	YTHDC1	上调	缺氧刺激的HPAECs	YTHDC1介导的m ⁶ A修饰抑制FENDRR的表达	FENDRR	[29]
	YTHDF2	上调	Su/Hx诱导的PH小鼠、MCT诱导的PH大鼠肺泡巨噬细胞	YTHDF2通过降解m ⁶ A修饰的Hmox1 mRNA促进炎症和氧化应激介导PH发生	Hmox1	[33]
	METTL14/YTHDF2	上调	Su/Hx诱导的PH小鼠肺组织、缺氧刺激的HPASMCs	m ⁶ A修饰的GRAP mRNA被YTHDF2识别并介导其降解	GRAP	[36]
m ⁷ G	METTL3	上调	缺氧刺激的大鼠PAECs	METTL3通过促进TRPC6/钙调磷酸酶/NFAT信号通路继而介导内皮细胞EndMT	TRPC6	[37]
		上调	缺氧刺激的PASMCs	增强lncRNAs的m ⁷ G修饰, 激活TGF-β、Wnt和Nfat通路	lncRNAs	[30]

生^[42,43]. PFKFB4主要发挥调节糖酵解, 将葡萄糖代谢中间体转移到磷酸戊糖途径(PPP), 发挥管理活性氧(ROS)积累的作用. 丙酮酸激酶(PKM)有2种同工酶PKM1和PKM2. 有些学者认为, 在细胞发生代谢重编程时, PKM2会逐渐代替PKM1, 促使糖代谢下游途径逐渐转向磷酸戊糖途径和丝氨酸途径, 进一步促进有氧糖酵解, 为细胞的增殖等生命活动提供能量和合成原料^[46].

不仅如此, 葡萄糖代谢重编程与葡萄糖的转运增多同样密切相关. 单细胞测序结果提示, 在肿瘤细胞中, SLC2A1编码的葡萄糖转运蛋白1(GLUT1)的表达明显上调, 抑制其表达可显著降低有氧糖酵解水平^[60]. 而GLUT3被报道与辅助性T细胞的代谢重编程紧密相关^[61]. 乳腺癌中, GLUT明显高表达, 且其表达水平与患者预后存在相关性^[62].

3.2 脂肪酸代谢重编程

细胞往往通过对外摄取和自身合成两种方式以获得脂肪酸, 在发生脂肪酸代谢重编程时这2种途径均增强. 在肿瘤细胞中, 摄取外源性游离脂肪酸的转运蛋白(CD36、FATP)及脂肪酸结合蛋白(FABP)表达异常升高^[63]. CD36在基质细胞及免疫细胞中高度表达, 起到

促进细胞生长及迁移的作用, 但CD8⁺ T细胞中CD36的高表达则会促进胞内氧化物堆积, 导致铁死亡^[64]. FABP主要促进脂肪酸运输到各类细胞器中. 研究表明, FABP4通过介导免疫炎症反应促进癌细胞的转移, 而FABP5与NK细胞的成熟密切相关^[49]. 正常情况下, 脂肪酸的自身合成主要发生在肝脏和脂肪组织, 但在代谢重编程后, 细胞为了满足自身代谢需求会增强自身的脂肪酸合成代谢. 脂肪酸合成的主要底物是三羧酸循环(tricarboxylic acid cycle, TCA cycle)生成的乙酰辅酶A, 因而代谢异常的细胞中乙酰辅酶A合成酶2(ACSS2)及ATP-柠檬酸裂解酶(ACLY)明显升高^[65]. 在脂肪酸合成步骤中, 乙酰辅酶A羧化酶(ACC)为其限速酶, 其活性受到AMPK(adenosine 5'-monophosphate (AMP)-activated protein kinase)通路的调控, 靶向ACC可抑制肿瘤细胞生长^[50]. 其他类型脂肪酸合成酶如脂肪酸合酶(FASN)和硬脂酰辅酶(SCD1)在棕榈酸合成调控中发挥重要作用, 发生重编程时表达升高, 其抑制剂可以减少代谢调控异常的发生.

脂肪酸重编程时其氧化代谢也明显增强, 长链脂酰辅酶A合成酶(ACSL)、肉碱棕榈酰转移酶-1(CPT1)等表达明显升高. 其中CPT为脂肪酸氧化的限速酶, 分为CPT1A、CPT2A、CPT3A三类亚型, CPT1A分布最

表 2 不同类型代谢重编程及其主要信号分子/通路

Table 2 The main modulators and pathways involved in different types of metabolic reprogramming

类型	关键信号分子	细胞效应	文献
葡萄糖代谢重编程	己糖激酶2(HK2)	提高有氧糖酵解水平, 促进细胞生长	[39,40]
	磷酸果糖激酶-1(PFK-1)	通过催化6-磷酸果糖产生2,6-二磷酸果糖, 提高PFK-1的催化活性	[41]
		p38 MAPK和MKP-1通过抑制PFKFB3, 调节败血症小鼠的糖酵解水平	[42]
	磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶3(PFKFB3)	靶向PFKFB3能够缓解慢性粒细胞白血病细胞对BCR-ABL酪氨酸激酶抑制剂的耐药性	[43]
		mTORC1通过HIF1 α 上调PFKFB3的表达, 增加细胞糖酵解并促进细胞增殖	[44]
	磷酸果糖激酶-2/果糖-2,6-二磷酸酶(PFKFB4)	调节糖酵解, 将葡萄糖代谢中间体转移到磷酸戊糖途径(PPP), 控制活性氧的累积	[45]
脂肪酸代谢重编程	丙酮酸激酶(PKM2)	细胞内活性氧浓度的急剧增加会通过Cys(358)抑制PKM2, 使葡萄糖途径转变为磷酸戊糖途径	[46]
		调节糖酵解中间产物的通量, 促进细胞增殖	[47]
	CD36	miR-21通过CD36介导的脂肪酸代谢促进细胞的增殖	[48]
	FABP	A-FABP通过NF κ B/miR-29b通路促进IL6/STAT3的信号转导	[49]
	乙酰辅酶A羧化酶(ACC)	AMPK通路调控ACC介导细胞代谢, 促进细胞增殖	[50]
	脂肪酸合酶(FASN)	FASN调节葡萄糖代谢以及AKT/ERK通路促进细胞增殖	[51]
氨基酸代谢重编程	CPT1	CPT1A的周期性活化能够增加核苷代谢中间体的含量, 靶向CPT1A介导的FAO阻碍细胞周期G1/S的转变	[52]
	ACSL4	ACSL4通过介导c-Myc的表达, 进一步通过c-Myc/SREBP1途径重编程脂肪酸代谢	[53]
	谷氨酰胺	SLC1A5变体通过将谷氨酰胺转运到线粒体中, 在癌症代谢重编程中起着关键作用	[54]
	磷酸甘油酸脱氢酶(PHGDH)	PHGDH通过代谢酶活性使丝氨酸生物合成途径失调以促进细胞生长	[55]

为广泛, 其介导的脂肪酸氧化可介导鼻咽癌细胞增殖以及iTerg细胞分化^[66]. 而ACSL4可通过c-Myc/SREBP1通路介导脂肪酸代谢重编程, 促进肝细胞癌进展^[53].

3.3 氨基酸代谢重编程

作为细胞生物合成及代谢的关键物质, 氨基酸代谢平衡决定了细胞的功能. 氨基酸在机体内的代谢主要分为两种: 一方面是合成所需的蛋白质、肽等含氮物质, 而另一方面是分解代谢, 通过脱氨和转氨作用, 生成 α -酮酸和CO₂等代谢产物. 氨基酸代谢重编程主要体现在谷氨酰胺、丝氨酸和甘氨酸的合成及分解代谢中, 其中谷氨酰胺含量最为丰富, 在细胞内分解为谷氨酸, 随后进入线粒体, 转化为 α -酮戊二酸, 进入三羧酸循环, 为能量和中间代谢产物的生成提供燃料. 肿瘤细胞主要通过转运体SLC1、SLC6、SLC7、SLC38进行外源性谷氨酰胺的摄取. 其中SLC1A5在肿瘤中表达上调,

其功能缺失明显阻碍谷氨酰胺的摄取, 进而抑制mTORC1信号通路和细胞自噬, 发挥对细胞增殖的抑制作用^[54]. 此外, 丝氨酸/甘氨酸代谢途径对细胞的增殖生长也很重要, 研究显示, 内源性丝氨酸合成中重要的限速酶——磷酸甘油酸脱氢酶(PHGDH)在多种肿瘤细胞中高度表达, 发挥促癌作用^[55]. 有趣的是, 也有研究发现, 肿瘤细胞会与肿瘤相关巨噬细胞进行氨基酸的争夺, 导致肿瘤细胞增殖的同时抑制巨噬细胞M1极化^[67].

4 代谢重编程与PH

近年来, 越来越多的证据表明, PH患者和PH动物模型的肺血管和右心室中均存在着明显的糖代谢重编程, ¹⁸FDG体外示踪也提示, ¹⁸FDG的摄取与PAH患者及MCT诱导的大鼠肺血管重构显著相关^[68]. 同时, 在PH肺组织代谢组学分析中也发现了糖酵解通路的改变,

谷氨酰胺代谢途径及脂质代谢途径异常也被明显富集,提示代谢重编程与PH的发生发展密切相关(图1)。

4.1 葡萄糖代谢重编程(有氧糖酵解)与PH

众多研究表明,在PH的病理过程中存在着与Warburg效应相似的代谢表现,这种代谢方式导致有氧糖酵解及乳酸生成增多,促进血管细胞增殖和凋亡抵抗^[69](图2,表S1)。

研究发现,MCT诱导的大鼠PH模型中HK2的表达明显上升^[70]。另有研究发现,己糖激酶抑制剂(3-溴酰丙酮酸)能够明显缓解MCT诱导的大鼠PH表型,进一步研究发现其是通过抑制糖酵解来发挥作用^[71]。代谢重编程关键基因PFKFB3在PH中的作用已经得到了广泛的研究。在PASMCs中,PFKFB3合成果糖-2,6-二磷酸盐(F-2,6-P2),进一步激活PFK-1的合成,促进糖酵解并增加乳酸生成。在PH患者及动物模型中,上调的PFKFB3通过激活ERK1/2通路介导PASMCs胶原合成和增殖,促进血管重构^[72]。同样地,在血管内皮细胞中敲除PFKFB3能够减少生长因子(如PDGFB和FGF2)和

促炎因子(如CXCL12和IL1 β)的释放,进而减轻缺氧导致的PASMCs增殖^[73]。此外,在巨噬细胞中,髓系特异性PFKFB3敲除可以明显减缓小鼠的PH症状^[74]。

另有证据表明,mTOR/c-Myc/PTBP1-hnRNPA1通路可上调PASMCs中PKM2的表达,促进糖代谢重编程^[75]。McMurtry等人^[76]研究发现,二氯乙酸可通过激活丙酮酸脱氢酶复合物,提高氧化磷酸化水平,抑制乳酸生成,进而抑制PASMCs的过度增殖。PH条件下,肺血管外膜的成纤维细胞中,丙酮酸脱氢酶被明显抑制,导致促进糖酵解和乳酸生成,呈现出Warburg样状态^[77]。

多项研究显示,PH条件下内皮细胞发生代谢重编程很可能是由于一氧化氮和超氧化物歧化酶活性降低进而诱导缺氧诱导因子(HIF)的表达增加所致^[78]。缺氧条件下,HIF可以调控丙酮酸脱氢酶激酶(PDKs)、乳酸脱氢酶A(LDHA)和一系列miRNAs,以促进细胞代谢状态由氧化磷酸化到有氧糖酵解的转换。葡萄糖代谢早期阶段产生的丙酮酸可通过厌氧糖酵解转化为乳酸,或通过葡萄糖氧化转化为乙酰辅酶A,HIF可通过诱导PDKs发挥作用,抑制丙酮酸脱氢酶(PDH)功能,而PDH

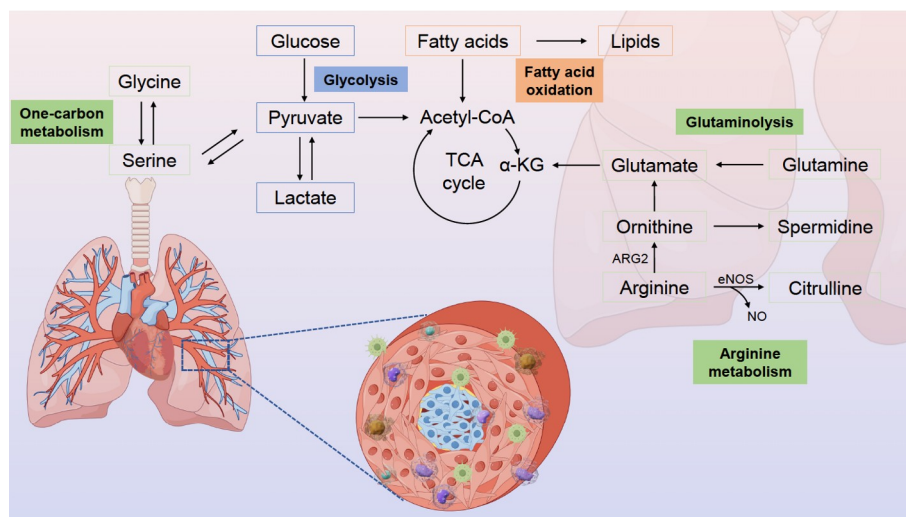


图1 (网络版彩色)PH血管重构中代谢重编程概述。在PH进程中,各种代谢重编程分子被激活,调控血管重构的发生。葡萄糖通过糖酵解转化为丙酮酸和乳酸。丙酮酸盐可以进一步转化为乙酰辅酶A (acetyl-CoA)以进入三羧酸循环。脂肪酸通过 β -氧化作用提供acetyl-CoA。单碳代谢中的丝氨酸和甘氨酸可提供丙酮酸。谷氨酰胺通过谷氨酰胺分解转化为谷氨酸和 α -酮戊二酸(α -KG),为TCA循环提供燃料。一氧化氮(NO)在肺中由内皮一氧化氮合酶(eNOS)产生。精氨酸是eNOS和精氨酸酶(ARG)的底物。线粒体精氨酸酶2(ARG2)将精氨酸分解代谢为鸟氨酸,鸟氨酸可提供谷氨酸和 α -KG。

Figure 1 (Color online) An overview of metabolic reprogramming in pulmonary vascular remodeling. Pulmonary hypertension leads to the activation of various metabolic reprogramming modulators that can induce pulmonary vascular remodeling. Glucose is converted to pyruvate and lactate via glycolysis. Pyruvate can be further converted to acetyl-CoA (acetyl coenzyme A) to enter the TCA (tricarboxylic acid) cycle. Fatty acids contribute to the production of acetyl-CoA through β -oxidation. One-carbon metabolism, involving serine and glycine, supplies pyruvate. Glutamine undergoes glutaminolysis to produce glutamate and α -ketoglutarate (α -KG), which fuel the TCA cycle. NO (Nitric oxide) is produced by eNOS (endothelial nitric oxide synthase) in the lungs. Arginine is the substrate of eNOS and ARG (arginase). Mitochondrial ARG2 catalyzes arginine to ornithine, supplying glutamate and α -KG.

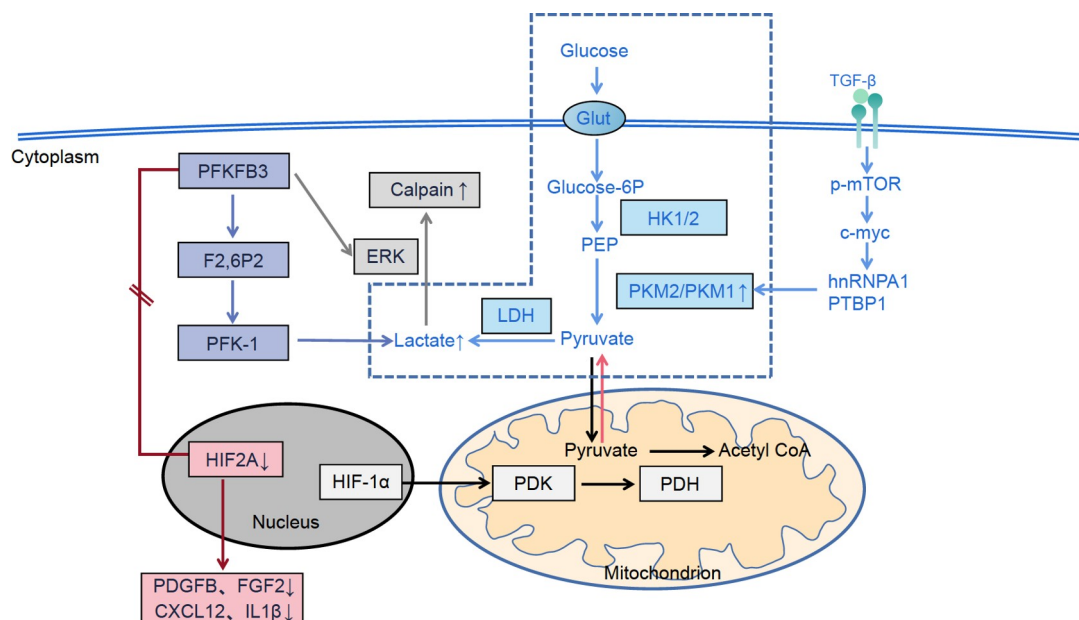


图2 (网络版彩色)PH进程中葡萄糖代谢重编程诱导的通路示意图

Figure 2 (Color online) Schematic diagram of the main pathways related to glucose metabolism in pulmonary hypertension

作为丙酮酸脱氢酶复合体的重要组成部分,其功能抑制严重影响细胞氧化磷酸化水平。不仅如此,HIF也能够通过诱导LDHA的功能以及上调miR-210等来促进丙酮酸转化为乳酸。Fuhrmann和Brune^[79]发现,激活巨噬细胞中HIF1α或AKT通路能够促进糖酵解并调节免疫炎症。总结发现,HIF诱导的葡萄糖代谢重编程能够促进ATP生成,抑制线粒体ROS产生,缓解急性缺氧造成的细胞损伤,然而,在长期慢性缺氧或炎症刺激下,这种转变趋于稳定,并在应激源消除后持续存在,造成了PH的难治性^[80]。

4.2 脂肪酸代谢重编程与PH

研究发现,PH患者血液及右心室中长链脂肪酸(fatty acid, FA)明显增加,而长链酰基肉碱明显减少^[81],不仅如此,在PH患者的肺动脉中,脂肪酸氧化相关酶的表达明显上调^[82]。代谢组学研究结果显示,PH患者血清中脂肪酸代谢产物,包括溶血磷脂酰胆碱、磷脂酰胆碱、棕榈油酸、n-乙酰胆碱-d-鞘磷脂、油酸、棕榈酸和2-辛酰肉碱代谢物等均与PH疾病严重程度密切相关^[83]。上述结果均提示,脂肪酸代谢重编程在PH中可能发挥着重要作用(表S2)。

PH动物模型中的研究发现,FABP5和脂肪酸合酶(FAS)在PH小鼠肺组织中的表达均明显升高,抑制其表达可缓解PH表型^[84]。Zhuang等人^[85]发现,CPT-1在MCT

诱导的PH大鼠肺组织中表达升高,并通过促进ATP生成介导PASMCs增殖和血管重构。Sutendra等人^[86]研究发现,丙二酰辅酶A脱羧酶(MCD)能够催化丙二酰辅酶A转变为乙酰辅酶A,进而促进PASMCs脂肪酸氧化、抑制葡萄糖氧化并转向有氧糖酵解,最终促进PH的发展。此外,也有研究证实,PPARγ激动剂吡格列酮能够抑制心肌细胞线粒体功能紊乱和胞内脂质沉积,进而缓解Su/Hx造模的大鼠PH表型^[87]。

4.3 氨基酸代谢重编程与PH

研究发现,PH患者及动物模型中谷氨酰胺的分解代谢显著增强,同时PH条件下肺血管对谷氨酰胺的摄取明显增多^[88],而YAP(Yes-associated protein)被发现通过调控谷氨酰胺酶(GLS1)的表达促进谷氨酰胺分解代谢介导肺血管重构^[89]。谷氨酰胺的分解代谢增多,会导致细胞中谷氨酸生成增多,N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)是谷氨酸的受体之一,在神经元和血管细胞中高度表达。研究证明,NMDAR在PH患者肺血管细胞中明显上调,小鼠平滑肌中NMDAR的缺乏可缓解缺氧诱导的血管重构,同样地,给予MCT造模的PH大鼠NMDAR阻断剂也可明显缓解其内皮功能障碍和PH表型^[88]。BMPR2是经典的PH致病基因,Egnatchik等人^[88]发现,BMPR2突变的内皮细胞能够选择性地更多的谷氨酰胺用于TCA循环以给细胞供能,分析认为,

这可能是一种代偿性的代谢行为。同时,精氨酸的代谢合成也与PH密切相关,其作为一氧化氮合成酶(NOS)及精氨酸酶(ARG)的底物,可以分解产生一氧化氮(NO)维持血管舒张^[90]。在PH患者肺组织及PAEC中,内皮型一氧化氮合成酶(eNOS)活性降低,ARG活性升高,导致NO产生明显减少^[91~93]。多项研究表明,抑制ARG可以提高精氨酸的生物利用度,导致NO生成增多,从而明显缓解动物模型的PH表型,减轻血管重构^[94~96](表S3)。

此外,作为氨基酸代谢重编程的补充形式,一碳代谢在PH中也发挥重要作用。一碳代谢对嘌呤及胸腺嘧啶的生物合成及同型半胱氨酸的再甲基化至关重要,在快速增殖的细胞中明显上调^[97]。有研究指出,一碳代谢可作为PH增殖性血管病变的主要调节机制^[98,99]。PH患者血浆代谢组学分析也提示,一碳代谢关键酶活性以及嘌呤代谢产物的合成明显增加^[99,100]。

5 RNA甲基化修饰与代谢重编程

代谢重编程与表观遗传修饰被报道可参与多种病理生理过程,在分子、细胞及生理水平发挥着重要的生物学功能。随着检测手段的进步以及对相关研究的深入,不断涌现的证据表明,代谢重编程与表观遗传修饰密切相关,相互交织于细胞的调控网络。其中,以 m^6A 修饰为主的RNA甲基化修饰在代谢重编程过程中扮演着重要角色,参与细胞能量代谢和生物合成异常调控。同时,也有证据表明,代谢重编程关键分子能够影响RNA甲基化修饰相关蛋白的表达,进而调控疾病的发生发展。然而,两者是否能够相互调控协同影响PH的病理生理过程暂无相关报道,我们通过文献整理对两者的潜在生物学联系进行梳理,期望能够为PH的病理机制及临床转化研究提供新思路(图3)。

5.1 RNA甲基化修饰调控代谢重编程

RNA甲基化修饰作为RNA转录后修饰的主要方式,参与调控RNA的转录、代谢、剪切及稳定性等,在PH的研究中是一个新的领域,但RNA甲基化修饰相关蛋白能否调控代谢重编程关键分子或基因从而参与PH的发生发展,目前暂无相关研究。但在其他疾病中已有多项研究表明, m^6A RNA甲基化转移酶METTL3、WTAP及去甲基化酶FTO等可以直接识别修饰糖酵解关键分子、调控细胞增殖,影响糖代谢过程^[101~103]。Liu团队成员^[101]发现,在宫颈癌组织和细胞中,METTL3可

以识别结合HK2的3'UTR区,并通过METTL3/YTHDF1/HK2通路促进糖酵解的发生。除此之外, m^6A 修饰也可以通过调控代谢重编程关键分子的调节因子间接影响代谢重编程的过程。Yang等人^[104]研究发现,在肺腺癌中,低表达的 m^6A 修饰去甲基化酶FTO可以引起代谢途径关键基因c-Myc mRNA的 m^6A 修饰水平上升,促进 m^6A Reader YTHDF1的招募和结合,最终促进c-Myc mRNA的翻译以增加其表达,而糖酵解的核心调节因子c-Myc可以诱导多种葡萄糖转运蛋白和糖酵解酶的表达,从而促进肿瘤细胞糖酵解和疾病的进展。Hou等人^[105]的研究结果也显示,胰腺肿瘤中YTHDC1通过上调miR-30d的表达进而抑制RUNX-1诱导的Warburg效应,从而发挥抗肿瘤作用。

同时,也有少量文献报道, m^6A 修饰参与调控氨基酸代谢。Guo等人^[106]研究发现,直肠肿瘤中神经酰胺合成酶的 m^6A 修饰异常可直接调控神经酰胺合成介导疾病的进展。而Chen等人^[107]研究发现,靶向干预YTHDF1的表达能够通过调节GLS介导的谷氨酰胺代谢,有效地缓解结肠癌对顺铂的耐药性。

此外, m^1A 和 m^5C 修饰也参与代谢重编程的调控。研究发现, m^1A 去甲基化酶ALKBH3可以通过去甲基化活性依赖的方式调节肿瘤细胞的糖酵解^[108]。Zhang等人^[109]研究发现,肝癌细胞中 m^5C 甲基化通过EIF3A依赖的方式诱导c-Myc mRNA的降解,并进一步确认了NOP2和 m^5C 修饰在代谢重编程中的重要作用。

5.2 代谢重编程影响RNA甲基化修饰

代谢重编程关键分子能否直接调控RNA甲基化修饰蛋白参与疾病的发生,目前暂无相关研究。但之前研究表明,RNA甲基化修饰相关蛋白可以发生翻译后修饰或和其他蛋白相互作用来识别调节甲基化修饰的RNA进一步参与疾病的发生。Yu等人^[110]研究发现,在眼黑色素瘤中,组蛋白乳酸化通过调控糖代谢重编程促进 m^6A RNA甲基化修饰识别YTHDF2蛋白的表达,继而介导肿瘤的发生与进展,提示代谢重编程也与RNA甲基化修饰之间也存在着潜在的调控关系,但更深入直接的调控作用需要进一步的探索。

5.3 RNA甲基化修饰与代谢重编程相互调控协同促进疾病的发生

Xie等人^[111]发现,在2型糖尿病中 m^6A 甲基化修饰水平及甲基化修饰转移酶METTL3表达水平明显升高,

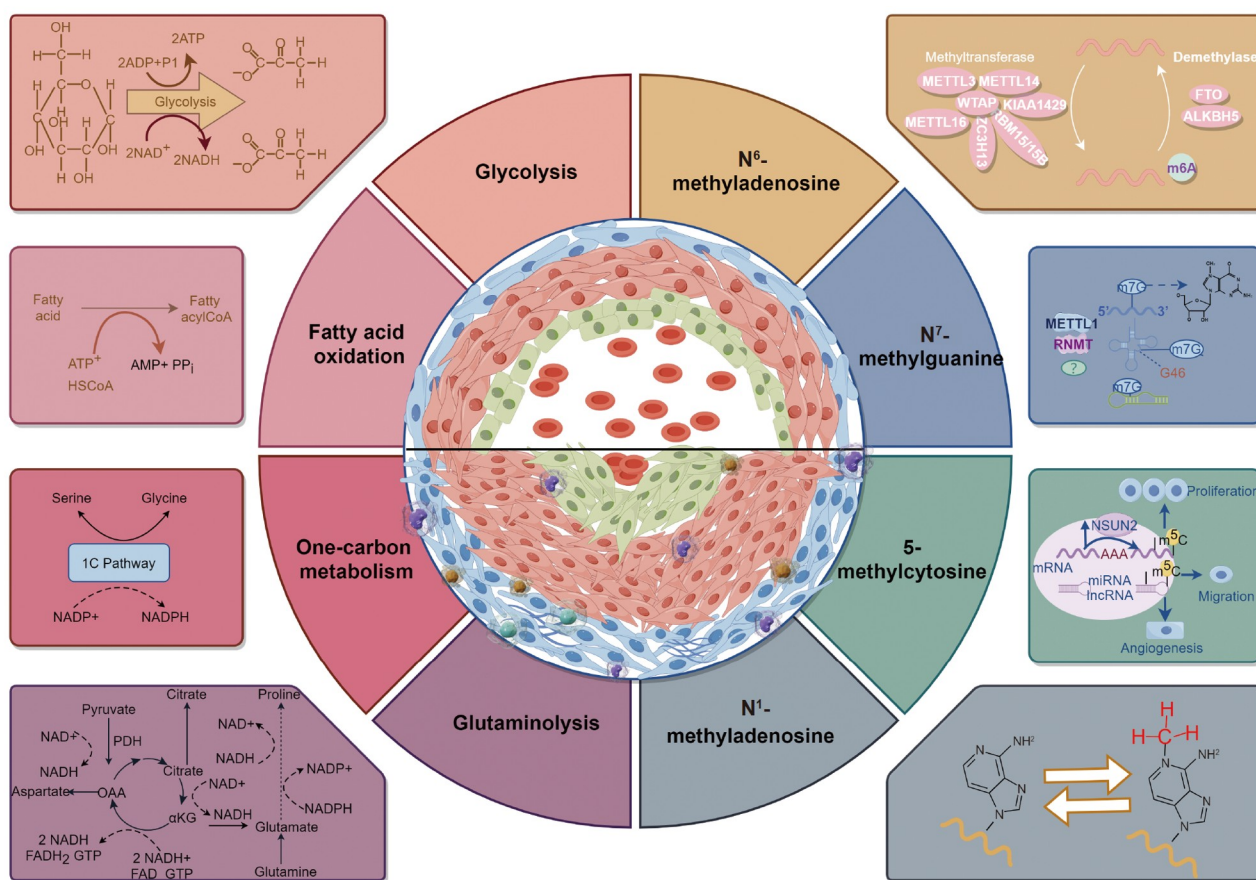


图3 (网络版彩色)代谢重编程与RNA甲基化修饰: PH疾病机制的交叉探索

Figure 3 (Color online) Cross-exploration of metabolic reprogramming and RNA methylation in pulmonary hypertension pathogenesis

并且和胰岛素抵抗呈明显正相关,提示代谢紊乱可以导致 m^6A 修饰调控异常;与此同时, METTL3敲除可以通过降低脂肪酸合成酶的 m^6A 水平改善肝细胞脂肪酸代谢情况,证明RNA甲基化修饰也能够调节代谢重编程关键基因。该团队首次提出, RNA甲基化修饰和代谢重编程相互调控促进疾病的发生。此外,最新的研究也证实,禁食、再喂养、胰岛素以及高脂饮食等因素可以影响脂肪组织中 m^6A 甲基化转移酶复合物的表达,而敲低甲基化转移酶复合物相关蛋白,促进脂肪细胞的脂解,缓解高脂饮食诱导的肥胖、胰岛素抵抗、糖耐量降低以及非酒精性脂肪肝的形成^[112]。

同时, Fang等人^[113]的研究指出, NSUN2在胃癌组织中显著上调,且其高表达与胃癌的不良预后密切相关,深入研究发现, NR_033928这一lncRNA为其下游分子,且能够通过与IGF2BP3/HUR复合物相互作用,促进GLS mRNA的稳定性并促进其表达。值得注意的是,该研究还发现,谷氨酰胺代谢产物 α -KG能够通过增强

NR_033928启动子5-羟甲基胞嘧啶(hm^5C)去甲基化而上调NR_033928的表达,提示 m^5C 甲基化与氨基酸代谢重编程或可以相互调控,共同参与胃癌进展的发生^[113]。

5.4 RNA甲基化修饰、代谢重编程与PH

综上所述, RNA甲基化修饰与代谢重编程相互交织参与各种疾病的发生,但是暂无两者相互调控参与PH的相关报道。以 m^6A RNA甲基化修饰为例,我们课题组^[24]研究发现, m^6A RNA甲基化修饰水平及甲基化修饰转移酶METTL3表达水平在PH患者、PH造模小鼠肺组织及大鼠肺动脉组织中明显升高,同时在缺氧的PASMCs中也明显升高,并且呈现时间依赖性。但是值得关注的是, METTL3的mRNA表达水平并没有在PH情况下升高,由此提示 m^6A 修饰相关蛋白可能在PH疾病中受到其他非转录水平的调控。Hou等人^[114]也证实, m^6A 修饰相关蛋白可以进一步发生翻译后修饰或与其他蛋白相互作用来识别调节靶基因,且这种翻译

后修饰以及蛋白质之间的相互作用可因细胞类型或致病因素的改变而不同。PH被称为心血管领域的“癌症”，各血管细胞肿瘤样的异常增殖是PH血管重构的基础及主要特点，在异常增殖的血管细胞中，代谢重编程发挥着重要的作用。目前，在PH中导致m⁶A修饰异常升高的原因暂不清楚。其他团队已证实代谢环境改变(肥胖、禁食等)可以影响m⁶A修饰的调控，因此在PH中异常的代谢环境能否影响m⁶A相关蛋白的表达或者修饰需要进一步深入研究。

与此同时，PH中代谢重编程关键分子能否发生RNA甲基化修饰也值得关注。现已有多个研究团队证实，在肿瘤等其他疾病中，代谢重编程的关键分子可以被m⁶A相关蛋白识别并调控。我们通过SRAMP(A sequence-based N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification

site predictor)对代谢重编程关键分子的RNA进行分析，发现HK2、PFKFB3、FASN和GLUT1等代谢重编程关键分子均存在明显的m⁶A修饰结合位点^[115]。进一步地，在测序数据(Su/Hx小鼠肺组织m⁶A RNA免疫沉淀)中显示，发生m⁶A修饰的靶基因能够明显富集在氧化磷酸化及非酒精性脂肪肝相关通路上，并且参与多种化合物的代谢过程(图4)，由此提示PH中代谢重编程关键基因能够发生m⁶A修饰或能被m⁶A修饰调控，但其中具体的生物学机制仍需要进一步探索。

此外，反馈调节在疾病的发生发展中扮演着重要的角色。我们团队研究发现，在PH发生发展过程中，小鼠肺泡巨噬细胞中m⁶A修饰识别蛋白YTHDF2在缺氧4天时表达最为明显，但此种表达模式的具体机制尚不明确^[32]。在PH的早期和晚期病程中，代谢重编程关键

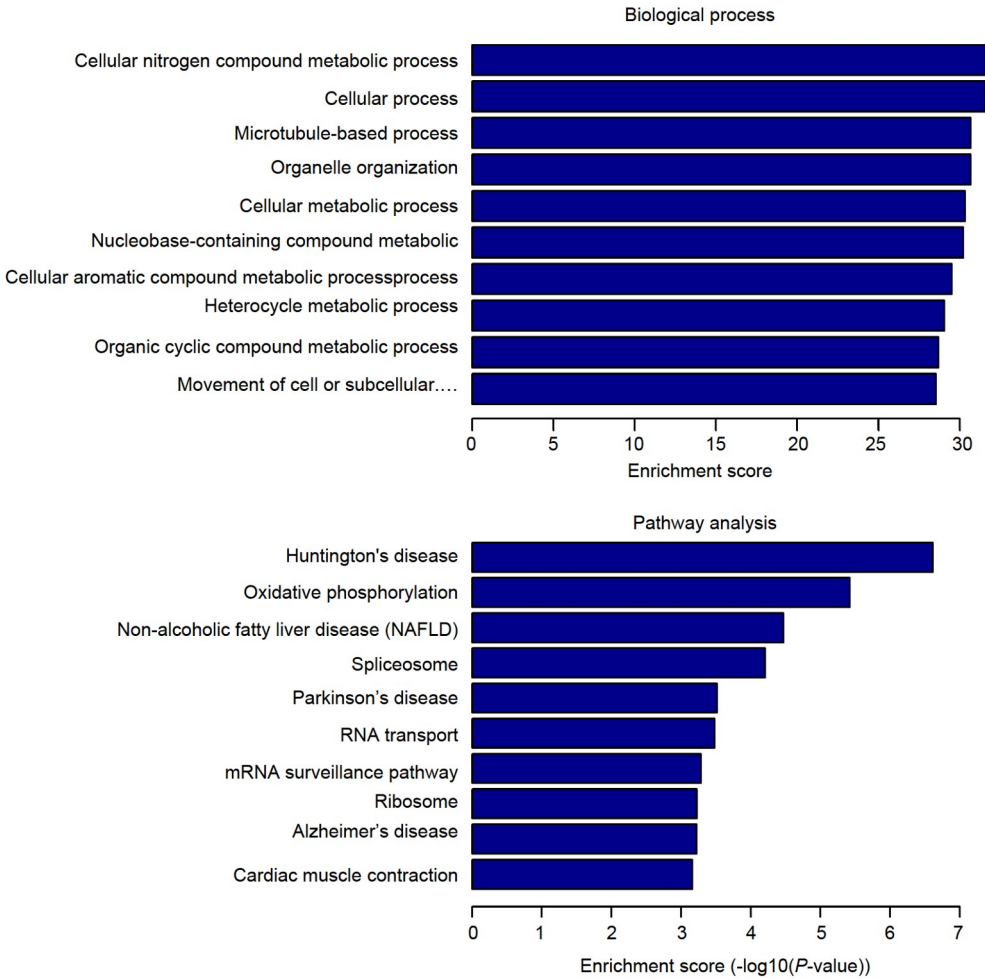


图 4 (网络版彩色) Su/Hx小鼠肺组织MeRIP测序中靶基因GO及通路富集分析
Figure 4 (Color online) GO (gene ontology) and KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) analyses of targeted genes in MeRIP (m⁶A RNA immunoprecipitation) sequencing of Su/Hx mice lungs

分子的表达模式也不同,但其与m⁶A修饰是否存在内在联系目前尚无相关研究。因此RNA甲基化修饰和代谢重编程关键分子是否能够相互调控协同促进PH的发生仍然需要做进一步的研究。

6 展望

PH作为一种严重危害人类公共健康的全球性重大慢性疾病,其发病机理复杂且尚未十分明确,致使其治疗在近十余年来没有重大进展,亟需开发更为有效的新型治疗靶点。平滑肌细胞表型转化、内皮细胞功能失调、免疫炎症和凋亡抵抗等多种生物学过程均参与PH的发生发展。

越来越多的研究表明,表观遗传学调控在PH血管重构过程中发挥着重要作用,DNA甲基化、组蛋白修饰等相关的多种关键性调节分子在血管重构过程中的功能已经比较明确,最新的研究发现RNA甲基化修饰这一表观调控过程也能够参与PH的发生发展^[24,26,32,37]。RNA甲基化修饰在RNA的转运、降解和翻译等方面发挥着多种不同的功效继而参与调控各种病理生理过程。在PH血管重构进程中,RNA甲基化修饰被发现能够促进PASMCs表型转化、巨噬细胞免疫炎症和氧化应激等多种过程继而介导血管重构。

代谢重编程与多种疾病的发生发展密切相关,在PH进程中也是如此。代谢重编程可以导致组织微环境发生改变,促进内皮细胞凋亡、平滑肌细胞表型转化等参与PH血管重构的发生。同时,代谢重编程还可以诱导巨噬细胞活化并分泌大量炎症因子和细胞因子等,通过自分泌和旁分泌的形式调节免疫炎症、细胞间通讯等参与PH的进程。

值得注意的是,RNA甲基化可以调控多种代谢重编程相关的关键分子的表达进而参与诸多病理生理过程,而代谢重编程亦可以影响RNA甲基化相关分子的表达水平。鉴于RNA甲基化和代谢重编程都在PH血管重构进程中发挥着重要作用,而RNA甲基化修饰是否可以通过调控代谢重编程进而参与PH的发生发展,抑或代谢重编程相关的关键分子是否可以通过调控RNA甲基化水平进而影响基因的表达介导PH的发生发展,有待未来进一步进行深入研究。随着测序等技术手段的发展,越来越多的RNA甲基化修饰被发现,同时其识别靶点也被陆续揭示,深入研究RNA甲基化修饰和代谢重编程之间的联系,探索两者是否存在协同作用共同参与PH的发生,明确其中的机制将有望为PH的机制研究提供重要线索,同时为未来PH的诊疗提供有效靶点。

参考文献

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper M M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2023, 61: 3618–3731
- Ulrich S. A further step toward meaningful trial outcomes for patients with pulmonary arterial hypertension: Minimal important difference in 6-minute-walk distance. *Am J Respir Crit Care Med*, 2023, 207: 972–974
- Hassoun P M. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2021, 385: 2361–2376
- Thenappan T, Ormiston M L, Ryan J J, et al. Pulmonary arterial hypertension: Pathogenesis and clinical management. *Br Med J*, 2018, 360: j5492
- Boccaletto P, Stefaniak F, Ray A, et al. MODOMICS: A database of RNA modification pathways. 2021 update. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50: D231–D235
- Meyer K D, Saletore Y, Zumbo P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell*, 2012, 149: 1635–1646
- Roundtree I A, Evans M E, Pan T, et al. Dynamic RNA modifications in gene expression regulation. *Cell*, 2017, 169: 1187–1200
- Wang X, Zhao B S, Roundtree I A, et al. N⁶-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency. *Cell*, 2015, 161: 1388–1399
- Shi H, Wang X, Lu Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N⁶-methyladenosine-modified RNA. *Cell Res*, 2017, 27: 315–328
- Dominissini D, Nachtergaele S, Moshitch-Moshkovitz S, et al. The dynamic N¹-methyladenosine methylome in eukaryotic messenger RNA. *Nature*, 2016, 530: 441–446
- Chen X, Sun Y Z, Liu H, et al. RNA methylation and diseases: Experimental results, databases, web servers and computational models. *Brief Bioinf*, 2019, 20: 896–917
- Helm M, Giegé R, Florentz C. A Watson–Crick base-pair-disrupting methyl group (m¹A9) is sufficient for cloverleaf folding of human mitochondrial tRNA^{Lys}. *Biochemistry*, 1999, 38: 13338–13346
- Mauer J, Luo X, Blanjoie A, et al. Reversible methylation of m⁶Am in the 5' cap controls mRNA stability. *Nature*, 2017, 541: 371–375

- 14 Yang X, Yang Y, Sun B F, et al. 5-methylcytosine promotes mRNA export — NSUN2 as the methyltransferase and ALYREF as an m⁵C reader. *Cell Res*, 2017, 27: 606–625
- 15 Chen H, Yang H, Zhu X, et al. m⁵C modification of mRNA serves a DNA damage code to promote homologous recombination. *Nat Commun*, 2020, 11: 2834
- 16 Zou F, Tu R, Duan B, et al. *Drosophila* YBX1 homolog YPS promotes ovarian germ line stem cell development by preferentially recognizing 5-methylcytosine RNAs. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117: 3603–3609
- 17 Fu L, Guerrero C R, Zhong N, et al. Tet-mediated formation of 5-hydroxymethylcytosine in RNA. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 11582–11585
- 18 Delatte B, Wang F, Ngoc L V, et al. Transcriptome-wide distribution and function of RNA hydroxymethylcytosine. *Science*, 2016, 351: 282–285
- 19 Li J, Wang L, Hahn Q, et al. Structural basis of regulated m⁷G tRNA modification by METTL1–WDR4. *Nature*, 2023, 613: 391–397
- 20 Cui L, Ma R, Cai J, et al. RNA modifications: Importance in immune cell biology and related diseases. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 334
- 21 Andries O, Mc Cafferty S, De Smedt S C, et al. N¹-methylpseudouridine-incorporated mRNA outperforms pseudouridine-incorporated mRNA by providing enhanced protein expression and reduced immunogenicity in mammalian cell lines and mice. *J Control Release*, 2015, 217: 337–344
- 22 Wang J, Zhu M C, Kalonis B, et al. Characteristics of circular RNA expression in lung tissues from mice with hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Int J Mol Med*, 2018, 42: 1353–1366
- 23 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. *Aging*, 2021, 13: 7538–7548
- 24 Hu L, Wang J, Huang H, et al. YTHDF1 regulates pulmonary hypertension through translational control of MAGED1. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021, 203: 1158–1172
- 25 Xu S, Xu X, Zhang Z, et al. The role of RNA m⁶A methylation in the regulation of postnatal hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Respir Res*, 2021, 22: 121
- 26 Qin Y, Qiao Y, Li L, et al. The m⁶A methyltransferase METTL3 promotes hypoxic pulmonary arterial hypertension. *Life Sci*, 2021, 274: 119366
- 27 Zeng Y, Huang T, Zuo W, et al. Integrated analysis of m⁶A mRNA methylation in rats with monocrotaline-induced pulmonary arterial hypertension. *Aging*, 2021, 13: 18238–18256
- 28 Xu J, Yin D, Zhang W, Xu Y. The role and mechanism of FTO in pulmonary vessels. *Biotechnol Genet Eng Rev*, 2023, doi: 10.1080/02648725.2023.220941
- 29 Wang X, Li Q, He S, et al. LncRNA FENDRR with m⁶A RNA methylation regulates hypoxia-induced pulmonary artery endothelial cell pyroptosis by mediating DRP1 DNA methylation. *Mol Med*, 2022, 28: 126
- 30 Kong C, Zhang F, Hu R, Wang L. METTL3 promotes endothelium-mesenchymal transition of pulmonary artery endothelial cells by regulating TRPC6/calcineurin/NFAT signaling pathways. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2023, 2023: 8269356
- 31 Gao G, Chen A, Gong J, et al. Comprehensive analyses of m⁶A RNA methylation patterns and related immune microenvironment in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Front Genet*, 2023, 14: 1222368
- 32 Hu L, Yu Y, Shen Y, et al. Ythdf2 promotes pulmonary hypertension by suppressing Hmox1-dependent anti-inflammatory and antioxidant function in alveolar macrophages. *Redox Biol*, 2023, 61: 102638
- 33 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. *BMC Genomics*, 2022, 23: 33
- 34 Wang D, Mo Y, Zhang D, et al. Analysis of m⁷G methylation modification patterns and pulmonary vascular immune microenvironment in pulmonary arterial hypertension. *Front Immunol*, 2022, 13: 1014509
- 35 Su H, Wang G, Wu L, et al. Transcriptome-wide map of m⁶A circRNAs identified in a rat model of hypoxia mediated pulmonary hypertension. *BMC Genomics*, 2020, 21: 39
- 36 Williams B, Friedenberg S G, Keene B W, et al. Use of whole genome analysis to identify shared genomic variants across breeds in canine mitral valve disease. *Hum Genet*, 2021, 140: 1563–1568
- 37 Liu P, Zhang A, Ding Z, et al. m⁶A modification-mediated gap regulates vascular remodeling in hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2022, 67: 574–588
- 38 Sun L, Zhang H, Gao P. Metabolic reprogramming and epigenetic modifications on the path to cancer. *Protein Cell*, 2022, 13: 877–919
- 39 Brown R S, Goodman T M, Zasadny K R, et al. Expression of hexokinase II and Glut-1 in untreated human breast cancer. *Nucl Med Biol*, 2002, 29: 443–453
- 40 Guo D, Tong Y, Jiang X, et al. Aerobic glycolysis promotes tumor immune evasion by hexokinase2-mediated phosphorylation of IκBα. *Cell Metab*, 2022, 34: 1312–1324.e6
- 41 Sha L, Lv Z, Liu Y, et al. Shikonin inhibits the Warburg effect, cell proliferation, invasion and migration by downregulating PFKFB2 expression in lung cancer. *Mol Med Rep*, 2021, 24: 560
- 42 Mager C E, Mormol J M, Shelton E D, et al. p38 MAPK and MKP-1 control the glycolytic program via the bifunctional glycolysis regulator

- PFKFB3 during sepsis. *J Biol Chem*, 2023, 299: 103043
- 43 Zhu Y, Lu L, Qiao C, et al. Targeting PFKFB3 sensitizes chronic myelogenous leukemia cells to tyrosine kinase inhibitor. *Oncogene*, 2018, 37: 2837–2849
 - 44 Feng Y, Wu L. mTOR up-regulation of PFKFB3 is essential for acute myeloid leukemia cell survival. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 483: 897–903
 - 45 Dasgupta S, Rajapakshe K, Zhu B, et al. Metabolic enzyme PFKFB4 activates transcriptional coactivator SRC-3 to drive breast cancer. *Nature*, 2018, 556: 249–254
 - 46 Anastasiou D, Pouligiannis G, Asara J M, et al. Inhibition of pyruvate kinase M2 by reactive oxygen species contributes to cellular antioxidant responses. *Science*, 2011, 334: 1278–1283
 - 47 Ye J, Mancuso A, Tong X, et al. Pyruvate kinase M2 promotes de novo serine synthesis to sustain mTORC1 activity and cell proliferation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 6904–6909
 - 48 Ni K, Wang D, Xu H, et al. miR-21 promotes non-small cell lung cancer cells growth by regulating fatty acid metabolism. *Cancer Cell Int*, 2019, 19: 219
 - 49 Hao J, Yan F, Zhang Y, et al. Expression of adipocyte/macrophage fatty acid-binding protein in tumor-associated macrophages promotes breast cancer progression. *Cancer Res*, 2018, 78: 2343–2355
 - 50 Svensson R U, Parker S J, Eichner L J, et al. Inhibition of acetyl-CoA carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models. *Nat Med*, 2016, 22: 1108–1119
 - 51 Cao D, Yang J, Deng Y, et al. Discovery of a mammalian FASN inhibitor against xenografts of non-small cell lung cancer and melanoma. *Sig Transduct Target Ther*, 2022, 7: 273
 - 52 Tang M, Dong X, Xiao L, et al. CPT1A-mediated fatty acid oxidation promotes cell proliferation via nucleoside metabolism in nasopharyngeal carcinoma. *Cell Death Dis*, 2022, 13: 331
 - 53 Chen J, Ding C, Chen Y, et al. ACSL4 reprograms fatty acid metabolism in hepatocellular carcinoma via c-Myc/SREBP1 pathway. *Cancer Lett*, 2021, 502: 154–165
 - 54 Yoo H C, Park S J, Nam M, et al. A variant of SLC1A5 is a mitochondrial glutamine transporter for metabolic reprogramming in cancer cells. *Cell Metab*, 2020, 31: 267–283.e12
 - 55 Zhao X, Fu J, Du J, et al. The role of D-3-phosphoglycerate dehydrogenase in cancer. *Int J Biol Sci*, 2020, 16: 1495–1506
 - 56 Liberti M V, Locasale J W. The Warburg effect: How does it benefit cancer cells? *Trends Biochem Sci*, 2016, 41: 211–218
 - 57 Bennett N K, Nguyen M K, Darch M A, et al. Defining the ATPome reveals cross-optimization of metabolic pathways. *Nat Commun*, 2020, 11: 4319
 - 58 Cao L B, Ruan Z L, Yang Y L, et al. Estrogen receptor α -mediated signaling inhibits type I interferon response to promote breast cancer. *J Mol Cell Biol*, 2023doi: 10.1093/jmcb/mjad047
 - 59 Wang J, Shao F, Yang Y, et al. A non-metabolic function of hexokinase 2 in small cell lung cancer: promotes cancer cell stemness by increasing USP11-mediated CD133 stability. *Cancer Commun*, 2022, 42: 1008–1027
 - 60 Wu L, Jin Y, Zhao X, et al. Tumor aerobic glycolysis confers immune evasion through modulating sensitivity to T cell-mediated bystander killing via TNF- α . *Cell Metab*, 2023, 35: 1580–1596.e9
 - 61 Hochrein S M, Wu H, Eckstein M, et al. The glucose transporter GLUT3 controls T helper 17 cell responses through glycolytic-epigenetic reprogramming. *Cell Metab*, 2022, 34: 516–532.e11
 - 62 Shin E, Koo J S. Glucose metabolism and glucose transporters in breast cancer. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 728759
 - 63 Corbet C, Bastien E, Santiago de Jesus J P, et al. TGF β 2-induced formation of lipid droplets supports acidosis-driven EMT and the metastatic spreading of cancer cells. *Nat Commun*, 2020, 11: 454
 - 64 Ma X, Xiao L, Liu L, et al. CD36-mediated ferroptosis dampens intratumoral CD8⁺ T cell effector function and impairs their antitumor ability. *Cell Metab*, 2021, 33: 1001–1012.e5
 - 65 Huang Z, Zhang M, Plec A A, et al. ACSS2 promotes systemic fat storage and utilization through selective regulation of genes involved in lipid metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115: E9499–E9506
 - 66 Hao F, Tian M, Zhang X, et al. Butyrate enhances CPT1A activity to promote fatty acid oxidation and iTreg differentiation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118: e2014681118
 - 67 Mantovani A, Allavena P, Marchesi F, et al. Macrophages as tools and targets in cancer therapy. *Nat Rev Drug Discov*, 2022, 21: 799–820
 - 68 Paulin R, Michelakis E D. The metabolic theory of pulmonary arterial hypertension. *Circ Res*, 2014, 115: 148–164
 - 69 Tuder R M, Davis L A, Graham B B. Targeting energetic metabolism. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012, 185: 260–266
 - 70 Luo L, Wu J, Lin T, et al. Influence of atorvastatin on metabolic pattern of rats with pulmonary hypertension. *Aging*, 2021, 13: 11954–11968
 - 71 Zhang Y L, Zhang R, Shen Y F, et al. 3-Bromopyruvate attenuates experimental pulmonary hypertension *via* inhibition of glycolysis. *Am J*

- Hypertens, 2019, 32: 426–432
- 72 Kovacs L, Cao Y, Han W, et al. PFKFB3 in smooth muscle promotes vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200: 617–627
- 73 Cao Y, Zhang X, Wang L, et al. PFKFB3-mediated endothelial glycolysis promotes pulmonary hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 13394–13403
- 74 Wang L, Zhang X, Cao Y, et al. Mice with a specific deficiency of *Pfkfb3* in myeloid cells are protected from hypoxia-induced pulmonary hypertension. *Br J Pharmacol*, 2021, 178: 1055–1072
- 75 Zhu Y, Shu D, Gong X, et al. Platelet-derived TGF (Transforming growth factor)- β 1 enhances the aerobic glycolysis of pulmonary arterial smooth muscle cells by PKM2 (pyruvate kinase muscle isoform 2) upregulation. *Hypertension*, 2022, 79: 932–945
- 76 McMurtry M S, Bonnet S, Wu X, et al. Dichloroacetate prevents and reverses pulmonary hypertension by inducing pulmonary artery smooth muscle cell apoptosis. *Circ Res*, 2004, 95: 830–840
- 77 Plecítá-Hlavatá L, Tauber J, Li M, et al. Constitutive reprogramming of fibroblast mitochondrial metabolism in pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55: 47–57
- 78 Fijalkowska I, Xu W, Comhair S A A, et al. Hypoxia inducible-factor 1α regulates the metabolic shift of pulmonary hypertensive endothelial cells. *Am J Pathol*, 2010, 176: 1130–1138
- 79 Fuhrmann D C, Brüne B. miR-193a-3p increases glycolysis under hypoxia by facilitating Akt phosphorylation and PFKFB3 activation in human macrophages. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79: 89
- 80 Cottrill K A, Chan S Y. Metabolic dysfunction in pulmonary hypertension: The expanding relevance of the Warburg effect. *Eur J Clin Invest*, 2013, 43: 855–865
- 81 Brittain E L, Talati M, Fessel J P, et al. Fatty acid metabolic defects and right ventricular lipotoxicity in human pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2016, 133: 1936–1944
- 82 Lee M H, Sanders L, Kumar R, et al. Contribution of fatty acid oxidation to the pathogenesis of pulmonary hypertension. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2022, 323: L355–L371
- 83 Chen C, Luo F, Wu P, et al. Metabolomics reveals metabolite changes of patients with pulmonary arterial hypertension in China. *J Cell Mol Med*, 2020, 24: 2484–2496
- 84 Lei Q, Yu Z, Li H, et al. Fatty acid-binding protein 5 aggravates pulmonary artery fibrosis in pulmonary hypertension secondary to left heart disease via activating wnt/ β -catenin pathway. *J Adv Res*, 2022, 40: 197–206
- 85 Zhuang W, Lian G, Huang B, et al. CPT1 regulates the proliferation of pulmonary artery smooth muscle cells through the AMPK-p53-p21 pathway in pulmonary arterial hypertension. *Mol Cell Biochem*, 2019, 455: 169–183
- 86 Sutendra G, Bonnet S, Rochefort G, et al. Fatty acid oxidation and malonyl-CoA decarboxylase in the vascular remodeling of pulmonary hypertension. *Sci Transl Med*, 2010, 2: 44ra58
- 87 Legchenko E, Chouvarine P, Borchert P, et al. PPAR γ agonist pioglitazone reverses pulmonary hypertension and prevents right heart failure via fatty acid oxidation. *Sci Transl Med*, 2018, 10: eaao0303
- 88 Egnatchik R A, Brittain E L, Shah A T, et al. Dysfunctional BMPR2 signaling drives an abnormal endothelial requirement for glutamine in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*, 2017, 7: 186–199
- 89 Bertero T, Oldham W M, Cottrill K A, et al. Vascular stiffness mechanoactivates YAP/TAZ-dependent glutaminolysis to drive pulmonary hypertension. *J Clin Invest*, 2016, 126: 3313–3335
- 90 Xu W, Janocha A J, Erzurum S C. Metabolism in pulmonary hypertension. *Annu Rev Physiol*, 2021, 83: 551–576
- 91 Xu W, Kaneko F T, Zheng S, et al. Increased arginase II and decreased NO synthesis in endothelial cells of patients with pulmonary arterial hypertension. *FASEB J*, 2004, 18: 1746–1748
- 92 Kao C C, Wedes S H, Hsu J W, et al. Arginine metabolic endotypes in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*, 2015, 5: 124–134
- 93 Morris C R. Dysregulated arginine metabolism, hemolysis-associated pulmonary hypertension, and mortality in sickle cell disease. *JAMA*, 2005, 294: 81–90
- 94 Grasmann H, Dhaliwal R, Ivanovska J, et al. Arginase inhibition prevents bleomycin-induced pulmonary hypertension, vascular remodeling, and collagen deposition in neonatal rat lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2015, 308: L503–L510
- 95 Jung C, Grün K, Betge S, et al. Arginase Inhibition Reverses Monocrotaline-Induced Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 1609
- 96 Stepan J, Tran H T, Bead V R, et al. Arginase inhibition reverses endothelial dysfunction, pulmonary hypertension, and vascular stiffness in transgenic sickle cell mice. *Anesth Analg*, 2016, 123: 652–658
- 97 Jain M, Nilsson R, Sharma S, et al. Metabolite profiling identifies a key role for glycine in rapid cancer cell proliferation. *Science*, 2012, 336: 1040–1044
- 98 Izquierdo-Garcia J L, Arias T, Rojas Y, et al. Metabolic reprogramming in the heart and lung in a murine model of pulmonary arterial

- hypertension. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5: 110
- 99 Padrón-Barthe L, Villalba-Orero M, Gómez-Salineró J M, et al. Activation of serine one-carbon metabolism by calcineurin A β 1 reduces myocardial hypertrophy and improves ventricular function. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71: 654–667
 - 100 Xu W, Comhair S A A, Chen R, et al. Integrative proteomics and phosphoproteomics in pulmonary arterial hypertension. *Sci Rep*, 2019, 9: 18623
 - 101 Wang Q, Guo X, Li L, et al. N⁶-methyladenosine METTL3 promotes cervical cancer tumorigenesis and Warburg effect through YTHDF1/HK2 modification. *Cell Death Dis*, 2020, 11: 911
 - 102 Yu H, Zhao K, Zeng H, et al. N⁶-methyladenosine (m⁶A) methyltransferase WTAP accelerates the Warburg effect of gastric cancer through regulating HK2 stability. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111075
 - 103 Li J, Zhu L, Shi Y, et al. m⁶A demethylase FTO promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis via mediating PKM2 demethylation. *Am J Transl Res*, 2019, 11: 6084–6092
 - 104 Yang X, Shao F, Guo D, et al. WNT/ β -catenin-suppressed FTO expression increases m⁶A of c-Myc mRNA to promote tumor cell glycolysis and tumorigenesis. *Cell Death Dis*, 2021, 12: 462
 - 105 Hou Y, Zhang Q, Pang W, et al. YTHDC1-mediated augmentation of miR-30d in repressing pancreatic tumorigenesis via attenuation of RUNX1-induced transcriptional activation of Warburg effect. *Cell Death Differ*, 2021, 28: 3105–3124
 - 106 Guo W, Zhang C, Feng P, et al. M⁶A methylation of DEGS2, a key ceramide-synthesizing enzyme, is involved in colorectal cancer progression through ceramide synthesis. *Oncogene*, 2021, 40: 5913–5924
 - 107 Chen P, Liu X, Lin X, et al. Targeting YTHDF1 effectively re-sensitizes cisplatin-resistant colon cancer cells by modulating GLS-mediated glutamine metabolism. *Mol Ther Oncolytics*, 2021, 20: 228–239
 - 108 Wu Y, Chen Z, Xie G, et al. RNA m¹ A methylation regulates glycolysis of cancer cells through modulating ATP5D. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119: e2119038119
 - 109 Zhang H, Zhai X, Liu Y, et al. NOP2-mediated m⁵C modification of c-Myc in an EIF3A-dependent manner to reprogram glucose metabolism and promote hepatocellular carcinoma progression. *Research*, 2023, 6: 0184
 - 110 Yu J, Chai P, Xie M, et al. Histone lactylation drives oncogenesis by facilitating m⁶A reader protein YTHDF2 expression in ocular melanoma. *Genome Biol*, 2021, 22: 85
 - 111 Xie W, Ma L L, Xu Y Q, et al. METTL3 inhibits hepatic insulin sensitivity via N⁶-methyladenosine modification of Fasn mRNA and promoting fatty acid metabolism. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 518: 120–126
 - 112 Kang Q, Zhu X, Ren D, et al. Adipose METTL14-elicited N⁶-methyladenosine promotes obesity, insulin resistance, and NAFLD through suppressing β adrenergic signaling and lipolysis. *Adv Sci*, 2023, 10: 2301645
 - 113 Fang L, Huang H, Lv J, et al. m⁵C-methylated lncRNA NR_033928 promotes gastric cancer proliferation by stabilizing GLS mRNA to promote glutamine metabolism reprogramming. *Cell Death Dis*, 2023, 14: 520
 - 114 Hou G, Zhao X, Li L, et al. SUMOylation of YTHDF2 promotes mRNA degradation and cancer progression by increasing its binding affinity with m⁶A-modified mRNAs. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49: 2859–2877
 - 115 Zhou Y, Zeng P, Li Y H, et al. SRAMP: Prediction of mammalian N⁶-methyladenosine (m⁶A) sites based on sequence-derived features. *Nucleic Acids Res*, 2016, 44: e91

补充材料

表S1 肺动脉高压中葡萄糖代谢紊乱

表S2 肺动脉高压中脂质代谢调控异常

表S3 肺动脉高压中氨基酸代谢紊乱

本文以上补充材料见网络版csb.scichina.com. 补充材料为作者提供的原始数据, 作者对其学术质量和内容负责.

Summary for “RNA甲基化、代谢重编程与肺动脉高压”

RNA methylation, metabolic reprogramming and pulmonary hypertension

Li Hu¹, Yueyao Shen¹, Xiongang Gan¹, Yuhui Zhang¹, Yuxin Feng¹, Jie Wang^{1*} & Feng Chen^{1,2*}¹ Department of Forensic Medicine, School of Basic Medical Sciences, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China;² Key Laboratory of Targeted Intervention of Cardiovascular Disease, Collaborative Innovation Center for Cardiovascular Disease Translational Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

* Corresponding authors, E-mail: wangjiefm@njmu.edu.cn; fchen@njmu.edu.cn

Pulmonary hypertension (PH) is a progressive disease characterized by pulmonary vascular remodeling, sustained elevated pulmonary vascular resistance, and pulmonary arterial pressure, culminating in right heart failure and premature mortality. Decades of research have yielded significant strides in comprehending the molecular mechanisms involved in pulmonary vascular remodeling and PH, enabling the development of targeting drugs and clinical diagnosis optimization. Nevertheless, PH remains a complicated clinical syndrome with non-specific manifestations. Meanwhile, the existing drugs are not universally effective, being able to mitigate only clinical symptoms, but fail to preventing or reversing pathological vascular remodeling progress. Hence, the identification of new diagnostic markers and intervention targets remains paramount to diminish misdiagnosis and advance precision medicine.

Epigenetic modifications play a pivotal role in pulmonary vascular remodeling and PH pathogenesis. RNA methylation, a reversible chemical modification of RNA, has recently gained much attention from researchers, demonstrating significant roles in the onset and progression of PH. This encompasses phenotypic switch of smooth muscle cells, dysfunction of endothelial cells, and inflammatory responses of monocytes/macrophages. Gene ablation of RNA methylation modulators in SuHx (SU5416+Hypoxia) mice shows reduced pulmonary vascular remodeling and improved hemodynamic parameters *in vivo*. Meanwhile, inhibition of RNA methylation modulators also improves the proliferation of vascular cells and activation of macrophages *in vitro*. In addition, numerous studies have underscored abnormal metabolic reprogramming as a universal hallmark of PH, such as increased glucose uptake, glycolysis, fatty acid oxidation, and glutamate metabolism. All these dysfunctions of metabolic reprogramming in various vascular and perivascular cells can exacerbate pulmonary vascular remodeling. Of note, a large number of studies have shown that inhibition of metabolic reprogramming could also reverse right heart dysfunction and vascular cell proliferation *in vivo* and *in vitro*. Thus, targeting the key modulators of RNA methylation and (or) metabolic reprogramming might be an effective method in PH treatment.

With the rapid development of sequencing technology and further in-depth research on PH, increasing evidence has indicated that RNA methylation modification and metabolic reprogramming could regulate each other and jointly participate in various diseases. However, it remains unclear whether these processes synergistically promote the progression of PH. To that end, this review systematically introduces the main types and functions related to RNA methylation and metabolic reprogramming, comprehensively organizing recent advances in RNA methylation and metabolic reprogramming in PH pathogenesis. Furthermore, we outline the potential association of RNA methylation and metabolic reprogramming in synergistically regulating PH progression. We believe that a deeper understanding of the metabolic and epigenetic mechanisms underlying PH will furnish crucial insights for designing new therapeutics and advance our knowledge of PH pathogenesis.

pulmonary hypertension, vascular remodeling, RNA methylation, metabolic reprogrammingdoi: [10.1360/TB-2023-0908](https://doi.org/10.1360/TB-2023-0908)