

DOI:10.13350/j.cjpb.250524

• 综述 •

代谢性疾病的表观转录组学研究*

曹姝贤^{1,2}, 刘冬², 逯素梅^{2**}

(1. 山东第二医科大学医学检验学院, 山东潍坊 261053; 2. 山东省第一医科大学第一附属医院检验科 (山东省千佛山医院), 山东省医药卫生临床检验诊断重点实验室)

【摘要】 目前对 RNA 修饰的研究越来越热门, 虽然在基因转录调控中起主要作用的是 DNA 和组蛋白的表观遗传修饰, 但是转录后的 RNA 修饰, 即表观转录组, 通过调节 RNA 的稳定性、定位和解码效率, 同样对基因表达产生重要影响。RNA 修饰的遗传变异或转录组修饰因子(比如编码器、消码器、读码器)在环境因素干扰下与代谢性疾病(如肥胖、2 型糖尿病)之间存在关联。表观转录组与表观遗传信号密切相关, 这让我们对基因表达在健康以及疾病发生发展过程中呈现出的复杂性有了更为深入的理解。另外, 亲代的表观转录组修饰也可能影响下一代的生物特征。本文探讨了表观转录组修饰与代谢性疾病的关系, 以及它们与表观基因组的关联, 同时也讨论了可能的治疗策略。

【关键词】 代谢性疾病; RNA 修饰; mRNA; tRNA; 综述

【文献标识码】 A **【文章编号】** 1673-5234(2025)05-0661-05

[*Journal of Pathogen Biology*. 2025 May;20(05):661-665, 660.]

Epigenomic study of metabolic diseases

CAO Shuxian^{1,2}, LIU Dong², LU Sumei² (1. School of Medical Laboratory Science, Shandong Second Medical University, Weifang 261053, Shandong, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University (Qianfoshan Hospital of Shandong Province), Shandong Provincial Key Laboratory of Clinical Laboratory Diagnosis in Medicine and Health)

【Abstract】 Currently, research on RNA modifications is becoming increasingly popular. Although epigenetic modifications of DNA and histones play a major role in the regulation of gene transcription, post-transcriptional RNA modifications, namely the epitranscriptome, also have a significant impact on gene expression by regulating RNA stability, localization and decoding efficiency. Genetic variations in RNA modifications or transcriptome modification factors (such as writers, erasers, and readers) are associated with metabolic diseases (such as obesity and Type 2 diabetes) under the interference of environmental factors. The epitranscriptome is closely related to epigenetic signals, which enables us to gain a deeper understanding of the complexity of gene expression in both health and the occurrence and development of diseases. In addition, parental epitranscriptome modifications may also affect the biological characteristics of the next generation. This article explores the relationship between epitranscriptome modifications and metabolic diseases, as well as their association with the epigenome, and also discusses possible treatment strategies.

【Keywords】 metabolic diseases; RNA modification; mRNA; tRNA; review

*** 随着生活水平的逐渐提高, 肥胖及某些代谢性疾病如 2 型糖尿病 (Type 2 Diabetes Mellitus, T2DM) 等, 已逐渐成为 21 世纪全球性的健康问题, 并且这些疾病会引起一系列并发症, 比如胰岛素抵抗、高血压、肾衰竭、癌症等^[1,2]。在过去的三十年当中, 糖尿病在发展中国家的发病率增长极为迅速。T2DM 发病猖獗的原因主要包含遗传性因素、表观遗传易感性因素以及生活方式等方面的问题^[3]。

基因的表达主要受转录和翻译两个方面调控, 根据中心法则所述, DNA 中的遗传信息首先被转录成 RNA, 然后被翻译为蛋白质 (图 1A)^[4]。调控遗传信息流的中心法则相关过程包括细胞周期、DNA 复制、染色体包装、表观遗传变化、转录、转录后修饰、翻译以及翻译后修饰^[5]。基因表达的调控机制包括表观基因组学和表观转录组学两个层面, RNA 修饰属于表观转录组的范畴。RNA 修饰通过影响转录从而影响基因的表达, 最终影响许多生物过程。到目前为止, 已经发现了包括信使核糖

核酸 (messenger RNA, mRNA)、转移核糖核酸 (transfer RNA, tRNA) 和核糖体核糖核酸 (ribosomal RNA, rRNA) 在内的各种类型 RNA 的 170 多种修饰^[6]。表观基因组 (DNA 甲基化和组蛋白修饰) 主要调控转录过程, 而表观转录组 (RNA 修饰) 则主要调控转录和翻译过程 (图 1B)。但是相对于表观基因组, 目前对表观转录组, 即 RNA 修饰本身以及其在疾病发生发展中的作用知之甚少。

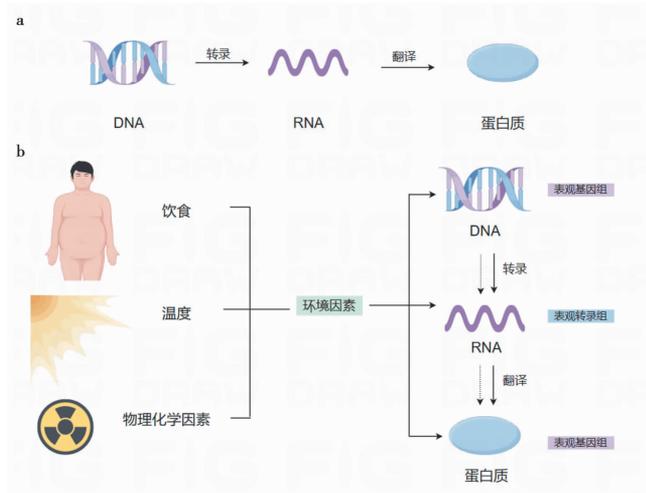
本综述对最近几年有关代谢性疾病中表观转录组修饰的分子机制, 以及这些修饰机制调控基因表达的情况进行了总

* **【基金项目】** 山东省自然科学基金资助项目 (No. ZR2023MH031)。

** **【通信作者】** 逯素梅, E-mail: lsmqianyi@126.com

【作者简介】 曹姝贤 (1998-), 女, 山东济宁人, 硕士研究生, 主要研究代谢性疾病方向。E-mail: 754497087@qq.com

结,探讨了可能会影响表观转录组的因素,以及表观基因组和表观转录组之间可能存在的相互作用。



A 传统的中心法则。DNA 中的遗传信息被转录为 RNA,进而翻译为蛋白质 B 表观基因组和表观转录组调控的超越中心法则的图解。环境因素调节 DNA 甲基化、RNA 修饰和组蛋白修饰。DNA 甲基化和组蛋白修饰称为表观基因组,而 RNA 修饰称为表观转录组。DNA 甲基化的改变可以促进或抑制转录,RNA 修饰可以促进或抑制翻译,组蛋白修饰可促进或抑制转录。

图 1 基于表观基因组和表观转录组优化的中心法则

A The traditional central dogma. The genetic information in DNA is transcribed into RNA and then translated into proteins. B A diagram showing the regulation of the epigenome and the epitranscriptome that go beyond the central dogma. Environmental factors regulate DNA methylation, RNA modifications and histone modifications. DNA methylation and histone modifications are referred to as the epigenome, while RNA modifications are called the epitranscriptome. Changes in DNA methylation can promote or inhibit transcription. RNA modifications can promote or inhibit translation, and histone modifications can promote or inhibit transcription.

Fig. 1 Optimization of the central dogma through the epigenome and epitranscriptome

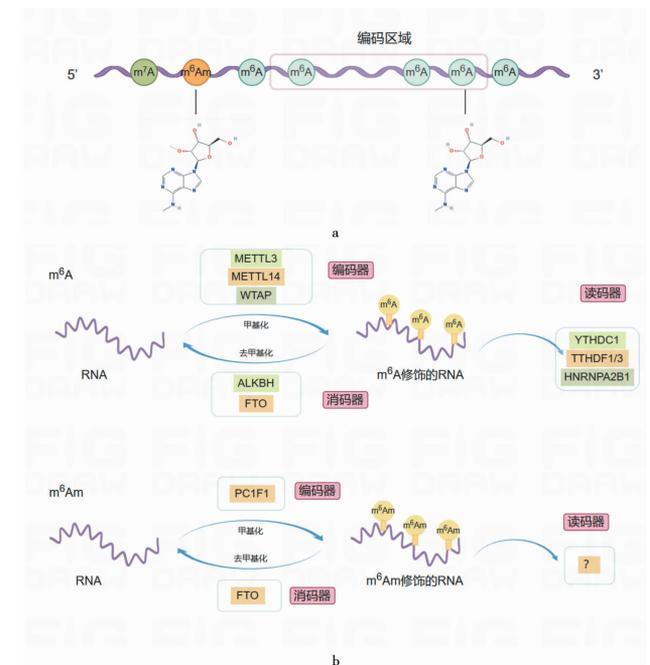
1 mRNA 修饰

mRNA 修饰是指在 mRNA 分子上发生的化学修饰过程,这些修饰不改变 mRNA 的碱基序列,但可以改变 mRNA 的结构、稳定性、翻译效率和细胞内定位等诸多特性,从而对基因表达产生精细的调控作用。目前已知的 mRNA 修饰很多,但是大部分的功能还未被研究清楚,其中研究相对较多的有 N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m^6A) 修饰、2'-O-二甲基腺苷 (N6, 2'-O-dimethyladenosine, m^6Am) 修饰、N7-甲基鸟嘌呤 (N7-methylguanosine, m^7G) 修饰、5 甲基胞嘧啶 (5-methylcytosine, m^5C) 修饰等。其中 m^6A 修饰和 m^6Am 修饰是最常见的 mRNA 修饰方式。

1.1 m^6A 修饰和 m^6Am 修饰

1.1.1 m^6A 修饰 m^6A 修饰是真核细胞中最普遍和最丰富的转录后修饰方式之一。多种类型的 RNA,包括 mRNA、rRNA、tRNA、长链非编码 RNA 和 microRNA,都参与 m^6A 甲基化修饰^[7]。 m^6A 修饰主要集中在一个含 RRACH(R=G, A; H=A, C 或 U) 序列的腺嘌呤中,在 mRNA 的 3'UTR 和转录起始位点丰度较高,多种生物学调控机制都有 m^6A 的参与,比如 RNA 剪接、RNA 稳定性调控、细胞再生和分化等方面,都显示了 m^6A 修饰的生物学重要性^[8-9]。 m^6A 甲基化修饰酶,包括

m^6A 甲基转移酶(Writers)、去甲基化酶(Erasers)和甲基化阅读蛋白(Readers),其中 m^6A 甲基转移酶(METTL3、METTL14 和 WTAP)和去甲基化酶(FTO 和 ALKBH5)能够可逆性的调节 m^6A 修饰过程^[10-11](图 2A、2B)。 m^6A 修饰可以直接或间接影响 RNA 的结构。例如有文献报道,YT521-B 同源性(YT521-B homology, YTH)结构域蛋白(YTH domain-containing, YTHDC)和 YTH 结构域家族蛋白(YTH domain family protein, YTHDFs)是重要的 m^6A 甲基化阅读蛋白,它们可以与 m^6A 修饰后的蛋白相结合,进而影响生物体内 RNA 的结构^[12]。



A mRNA 的 m^6A 和 m^6Am 修饰。 m^6A 修饰在停止密码子周围和 3'UTR 中大量存在。 m^6A 调控 mRNA 剪接、定位、翻译和稳定性。真核 mRNA 的 5' 端通常携带一个 m^7G 帽,通过三磷酸链连接到 mRNA 的其余部分。 m^6Am 修饰发生在 mRNA 帽附近,但是 m^6Am 修饰在基因调控中的作用尚不清楚。B m^6A 和 m^6Am 的修饰过程,包括其编码器、消码器和读码器。

图 2 图解 mRNA 修饰的基本情况

A N6-methyladenosine (m^6A) and N6, 2'-O-dimethyladenosine (m^6Am) modifications of mRNA. m^6A is abundant around stop codons and in the 3' untranslated region (3' UTR). m^6A regulates mRNA splicing, localization, translation and stability. The 5' end of eukaryotic mRNA usually carries a 7-methylguanosine (m^7G) cap, which is connected to the rest of the mRNA via a triphosphate linkage. The m^6Am modification occurs near the mRNA cap, however, the role of m^6Am modification in gene regulation remains unclear. B The modification processes of m^6A and m^6Am , including their writers, erasers and readers.

Fig. 2 A diagram showing mRNA methylation.

1.1.2 m^6Am 修饰 m^6Am 修饰是当 m^7G 帽后的第一个核苷酸为腺苷时,该腺苷在 N6 位被甲基化而形成的。 m^6Am 是位于第一个转录核苷酸的可逆修饰,存在于约 30% 的细胞 mRNA 中,因此 m^6Am 可以对转录组中的基因表达产生重大影响。磷酸化 CTD 相互作用因子 1 (Phosphorylated CTD-Interacting Factor 1, PCIF1) 是 m^6Am 的特异性甲基转移酶,已被证明能够影响 mRNA 的稳定性、转录和翻译^[13](图 2A、

2B)。m⁶A 修饰是脂肪和肥胖相关基因 (Fat Mass and Obesity-associated Protein, FTO) 作用的底物, 是广泛存在于各种 RNA 分子上的可逆修饰, 有研究发现 m⁶A 修饰可以调节肥胖的发生发展^[14-15]。

1.2 mRNA 修饰与代谢性疾病

1.2.1 m⁶A 修饰去甲基化酶 FTO 与肥胖及糖尿病

FTO 基因是 m⁶A 修饰的去甲基化酶, 人类 FTO 长度约为 400 kb, 由 8 个内含子和 9 个外显子组成, 编码多种蛋白质产物, 位于人类染色体 16q12.2 区。FTO 蛋白由两个定义明确的结构域组成: C 端结构 (称为 CTD) 和 N 端结构 (称为 NTD)^[16]。FTO 基因最初被发现与体重和脂肪含量相关, 其编码的蛋白对食欲和能量代谢调节起着重要作用。2007 年, 通过全基因组关联研究 (GWASs), FTO 第一个内含子的单核苷酸多态性 (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) 被确定为肥胖和 T2DM 风险的重要因素。大量研究表明, FTO 在脂肪生成中起着至关重要的作用, 在体外, FTO 过表达能够促进 3T3-L1 前脂肪细胞、猪肌肉注射前脂肪细胞和小鼠胚胎成纤维细胞 (Mouse embryonic fibroblasts, MEFs) 中的脂肪生成, FTO 过表达会导致小鼠肥胖表型, 而 FTO 敲除的小鼠体内脂肪组织则显著减少^[17]。

目前已有几种细胞系被用作研究 FTO 在胰岛 β 细胞中的生物学功能和相关分子机制方面的有效模型。例如, 在克隆 β 细胞系 INS-1 中发现 FTO 蛋白更新速度较快, 并且其过表达能够提高胰岛素分泌。然而与之不同的是, 在小鼠胰岛 β 细胞中, FTO 过表达却显著抑制了胰岛素分泌, 同时还促进活性氧 (Reactive Oxygen Species, ROS) 的产生以及核因子-κB (Nuclear Factor-kappa B, NF-κB) 的激活, 而 FTO 沉默时则对胰岛素分泌没有影响^[18]。最近的研究表明, 来自 T2DM 供体的胰岛中的 FTO 表达降低, 并且在葡萄糖反应性胰岛素分泌 C 肽修饰的人胰岛素原细胞 GRINCH 中敲除 FTO 能够有效减弱了葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[19]。这些相互矛盾的结果可以解释为不同的细胞系是从不同的组织和细胞中分离出来的, 因此在遗传和表型上往往各不相同。

1.2.2 METTL3 与脂肪

鉴于 m⁶A 甲基转移酶基因 (*Mettl3*) 整体缺失会导致小鼠胚胎死亡, 于是构建了 *Mettl3* 在棕色脂肪组织 (Brown adipose tissue, BAT) 中的条件性敲除小鼠模型, 以此来探究 m⁶A 修饰与 *Mettl3* 在棕色脂肪细胞中所发挥的作用^[20]。BAT 特异性敲除小鼠出生后表现出 BAT 发育不良以及能量消耗降低的状况, 这表明 *Mettl3* 所介导的 m⁶A 修饰对出生后小鼠 BAT 的发育进程而言是必不可少的关键要素。有研究表明 METTL3 在出生后小鼠 BAT 中的表达显著增加, 并在出生后小鼠的 BAT 的发育和成熟中起着至关重要的作用^[21]。

1.2.3 METTL3 和 METTL14 与胰岛细胞

mRNA 的 m⁶A 甲基化已被证明对胰岛 β 细胞生物学和新生儿 β 细胞团的建立至关重要, 并对其 T2DM 的发病机制有重要影响^[22]。据报道, m⁶A 修饰在成熟胰岛 β 细胞中也有着重要的调控作用, 能够对胰岛素分泌以及 β 细胞的存活状况进行调节。消耗 EndoC-βH1 细胞中的 m⁶A 修饰水平会导致细胞周期阻滞, 通过降低胰十二指肠同源盒 1 (Pancreatic and duodenal homeobox 1, PDX1) 的蛋白水平和丝氨酸/苏氨酸激酶 (Protein kinase B,

PKB) 的磷酸化而影响胰岛素的分泌^[23]。m⁶A 修饰在胰岛 β 细胞中的作用在 *Mettl14*-KO 小鼠中得到了进一步的研究, *Mettl14*-KO 小鼠表现为进行性糖尿病表型, 其特征是胰岛丧失、胰岛素含量降低、葡萄糖刺激的胰岛素分泌受损和高血糖^[23]。与 *Mettl14*-KO 小鼠一致, β 细胞特异性 *Mettl3*-KO 小鼠也表现出糖尿病表型, 其特征是 β 细胞数量减少, β 细胞凋亡增加, 胰岛素分泌受损和高血糖^[24]。

1.3 mRNA 修饰与环境因素

1.3.1 饮食

高脂饮食 (High-fat diet, HFD) 可以通过改变外转录组修饰子的表达调节 mRNA 的 m⁶A/m⁶Am 修饰。有研究表明 FTO 在遗传易感和饮食诱导的肥胖中动态上调^[25]。目前已有研究表明环境因素与 HFD 组合, 会上调 m⁶A 相关蛋白 (METTL3 和 YTHDF2) 的表达, 从而上调 m⁶A 的水平, 并且产生过量 ROS, 最后导致小鼠精母细胞中减数分裂相关蛋白降解从而损害精子发生^[26]。

1.3.2 温度

METTL3 蛋白在小鼠出生后被诱导表达^[21]。冷暴露可诱导成年小鼠 BAT 中 *Mettl3* mRNA 的表达。从机制上讲, METTL3 促进 m⁶A 甲基化诱导产热基因表达。此外, 在培养的棕色脂肪细胞分化过程中, m⁶A 阅读器 YTHDF2 和 YTHDF3 在蛋白水平上被诱导, 这表明 m⁶A 甲基化与 BAT 中产热基因的表达密切相关^[21]。

2 tRNA 修饰

2.1 tRNA 修饰与代谢性疾病

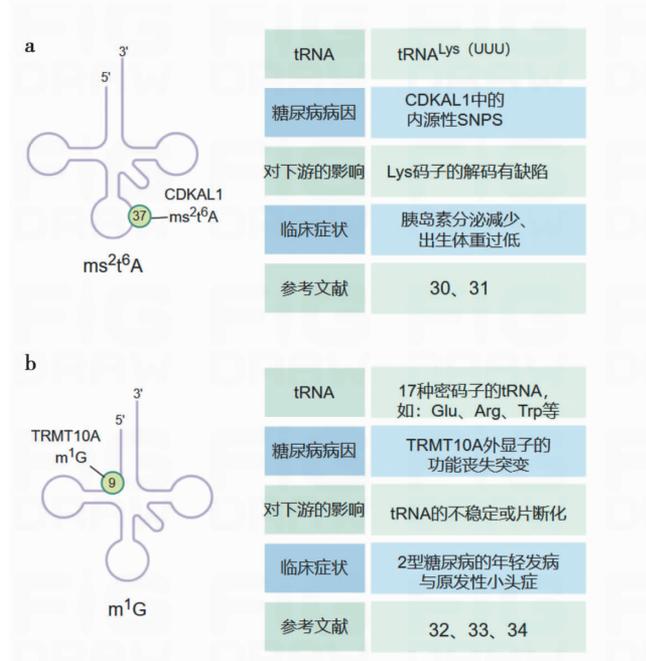
tRNA 在遗传信息的传递中起着举足轻重的作用, tRNA 的异常直接导致翻译障碍进而导致糖尿病等疾病的发生^[27]。表观转录修饰使 tRNA 能够执行其微妙的生物学功能, 修饰的改变可能会影响 tRNA 的稳定性, 损害其携带氨基酸的能力, 并破坏密码子和反密码子之间的配对^[28]。

2.1.1 tRNA 修饰和糖尿病

CDK5 调控亚单位相关蛋白 1-样 1 (CDK5 regulatory subunit associated protein 1 like 1, CDKAL1) 是一种自由基 S-腺苷甲硫氨酸酶, 含有甲硫转移酶活性所需的 4Fe-4S 簇, 在 tRNA 的甲基转移过程中起调控作用, CDKAL1 基因也与胰岛素分泌过程紧密相关 (图 3)。在胰岛素分泌过程中, CDKAL1 蛋白通过调控胰岛细胞内部的 tRNA 甲基化过程, 参与调节胰岛素的生物合成和分泌^[29]。有研究表明 CDKAL1 高表达与妊娠期糖尿病风险增加有关^[30]。研究发现在胰岛 β 细胞中, CDKAL1 缺失和携带赖氨酸且反密码子为 UUU 的 tRNA (tRNA^{Lys(UUU)}) A37 位点上 2-甲基基 (ms²) 修饰减少, 会影响赖氨酸融入胰岛素原, 损害胰岛素原的加工, 进而导致小鼠内质网应激和糖耐受受损, 表现出明显的葡萄糖耐受不良和胰岛素分泌受损, 高脂喂养加剧了这种情况^[27, 31-32]。综上所述, tRNA^{Lys(UUU)} 的 ms² 修饰对解码过程至关重要, ms² 修饰的缺失会导致胰岛素原的错误翻译和胰岛 β 细胞的蛋白质稳态失衡, 导致胰岛素分泌受损和葡萄糖耐受不良。

tRNA 甲基转移酶 10 同源物 A (tRNA methyltransferase 10A, TRMT10A) 是一种 tRNA 甲基转移酶, 负责 tRNA 角 (受体茎) 第 9 位 (G9) 鸟嘌呤氮-1 (N1) 处 tRNA 的位点特异性甲基化, 对折叠和结构稳定性很重要 (图 3)^[33]。TRMT10A 是一种在胰岛和大脑中普遍表达的核蛋白。有研究发现, TRMT10A 的缺乏会对胰岛 β 细胞起源的细胞系功能产生独特的影响。

TRMT10A 沉默可以诱导大鼠和人胰岛 β 细胞凋亡, TRMT10A 发生致病突变时会导致人类智力障碍、小头畸形、糖尿病和身材矮小等疾病产生,并在培养的细胞中产生细胞毒性 tRNA 片段^[34]。此外,TRMT10A 能够与 FTO 产生物理层面的相互作用,并在此过程中对 FTO 所介导的 m⁶A 去甲基化起到促进作用,敲除 TRMT10A 不仅会降低 tRNA 中的 1-甲基鸟嘌呤(m¹G)水平,还会提高 mRNA 中的 m⁶A 水平,从而诱导 m⁶A 的读码器 YTHDF2 发挥作用,并对由 YTHDF2 介导的 mRNA 降解产生影响^[35]。综上所述,TRMT10A 缺乏会引发 tRNA 和 mRNA 异常转录,进而导致翻译功能障碍,这可能导致胰岛 β 细胞功能障碍以及 T2DM 的发生。



A CDKAL1 中的内含子 SNP 与 T2DM 的发病密切相关。CDKAL1 负责 tRNA^{Lys}(UUU) 在 A37 处的 ms² S-CH3 修饰。B TRMT10A 外显子区域的病理突变与青少年 T2DM 和原发性小头畸形的发展有关。TRMT10A 在 9G 位置催化 17 个 tRNA 的 m¹G 修饰。

图 3 tRNA 修饰与代谢性疾病

A The intronic single nucleotide polymorphisms (SNPs) in CDKAL1 are associated with the risk of developing Type 2 diabetes. CDKAL1 is responsible for the ms² S-CH3 modification at position 37A of tRNA^{Lys}(UUU). B Pathological mutations in the exon region of TRMT10A are related to the development of Type 2 diabetes mellitus with juvenile onset and primary microcephaly. TRMT10A catalyzes the m¹G modification of 17 tRNAs at position 9G.

Fig. 3 tRNA modifications and metabolic diseases

2.1.2 tRNA 修饰与脂质代谢 有小鼠模型实验数据表明, CDKAL1 可能参与脂质代谢。与野生小鼠相比,喂食 HFD 后 *Cdkal1*-KO 小鼠体重增加的幅度下降,同时葡萄糖代谢没有明显改变^[36]。小鼠肝脏 *Cdkal1* 的缺失可以调节高密度脂蛋白分解代谢并且促进胆固醇逆向转运^[37]。在 HFD 喂养下的非酒精性脂肪性肝病 (Non - Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD) 小鼠显示赖氨酸 tRNA 片段 LysTTT-5' tRF 和 microRNA miR-194-5p 的水平同时下降,而在使用可抑制肝脏脂肪变性的 microRNA-132 反义寡核苷酸进行治疗后,这两种物质的水平得以恢复^[38]。

2.2 tRNA 修饰与子代代谢表型 tRNA 衍生的小 RNA

(tRNA-derived small RNA, tsRNA) 是一群由 18~40 个核苷酸的 tRNA 切割而成的异质性小非编码 RNA。最近的证据表明,精子 tsRNA 作为一种父系表观遗传信息载体可能介导代际遗传。将老年雄性小鼠精子中的 tsRNA 注入受精卵后,能够引发第一代(F1)雄性小鼠产生焦虑样行为。对 F1 雄性小鼠大脑皮层与海马体进行 RNA 测序,结果显示多巴胺能突触以及神经营养因子的基因表达改变。更重要的是,在人类衰老过程中,精子 tsRNA 谱发生了显著变化^[27]。上调的精子 tsRNA 靶基因参与神经发生和神经系统发育。Sarker 等人证明了 HFD 喂养的雌性的 F1 后代雄性个体中精子 tsRNA 片段增加,将 F1-HFD 雄性精子 tsRNA 显微注射到正常受精卵中可再现致肥胖表型和成瘾样行为,例如对可口食物的偏好增加和对所得后代滥用药物的敏感性增加^[44]。这些结果表明,精子 tsRNA 的相关变化可能有助于行为特征的代际传递^[39]。

2.3 tRNA 修饰与环境因素

2.3.1 温度 目前有研究表明水稻的天冬氨酰-tRNA 合成酶 YLC3 在低温下可以调节氨基酸稳态和叶绿体发育^[40]。并且细菌体内的 tRNA 种类与数量构成的 tRNA 池与其所处的环境有关,Jain 等^[41]发现嗜热菌的 tRNA 池中反密码子通常比嗜温菌或嗜冷菌多,这说明细菌的 tRNA 池也有其适应温度。

2.3.2 饮食 通过小鼠实验发现,在给予小鼠 HFD 后,其体内的氨基酸代谢情况发生了极为显著的变化,这包括支链氨基酸、非必需氨基酸和蛋氨酸亚砷的表达升高以及氨酰基-tRNA 生物合成途径的改变^[42]。Daniel 等^[43]发现,与正常饮食组比较,高糖饮食 1 周后 tsRNA 水平上调。并且在一项临床队列研究中发现,糖敏感型 tsRNA 的变化与精子活力的变化呈正相关,与肥胖呈负相关,说明精子活力和 tsRNA 的生物发生之间存在共同的饮食敏感机制。

3 展望

mRNA 和 tRNA 的表观转录组修饰在代谢性疾病发生发展中作用的相关研究越来越多,但是对于环境因素是如何通过细胞内的信号传导和代谢变化来影响 RNA 表观转录组,进而导致代谢性疾病发生的分子机制仍尚未阐明。首先,表观转录组修饰子翻译后修饰的信号变化是否会导致代谢性疾病,尚不清楚。其次,表观转录组修饰子特异性识别靶 RNA 的机制尚待进一步研究。第三,细胞群体中 RNA 表观转录组的异质性是一个重要的研究领域,但是,在单细胞水平上的表观转录组分析技术才刚刚起步,迄今为止报道甚少。第四,对诸如 FB23-2、STM2457 等表观转录组修饰的抑制剂的相关研究仍在进行中,且这些抑制剂或其他尚未开发出来的同类抑制剂,目前尚未被应用于代谢性疾病的预防与临床治疗工作中。第五,环境因素能够通过影响表观转录组的短期变化和表观基因组的长期变化传递信号,在此过程中基因表达得以协调。但就目前的研究状况而言,表观转录组与表观基因组的整合究竟是怎样推动环境因素引发的疾病病理进程,仍然处于未知状态。

【参考文献】

[1] Ginter E, Simko V. Global prevalence and future of diabetes mellitus [J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 771: 35-41.
[2] Ginter E, Simko V. Type 2 diabetes mellitus, pandemic in 21st century [J]. Adv Exp Med Biol, 2012, 771: 42-50.

- [3] Carter N, Li J, Xu M, et al. Lifestyle behaviours and associated factors among people with type 2 diabetes attending a diabetes clinic in Ningbo, China; A cross-sectional study [J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0294245.
- [4] Chang HY, Qi LS. Reversing the Central Dogma; RNA-guided control of DNA in epigenetics and genome editing [J]. *Mol Cell*, 2023, 83(3): 442-451.
- [5] Pramanik D, Shelake RM, Kim MJ, et al. CRISPR-Mediated Engineering across the Central Dogma in Plant Biology for Basic Research and Crop Improvement [J]. *Mol Plant*, 2021, 14(1): 127-150.
- [6] Boccaletto P, Stefaniak F, Ray A, et al. MODOMICS; a database of RNA modification pathways. 2021 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1): D231-D235.
- [7] Qin Y, Li L, Luo E, et al. Role of m6A RNA methylation in cardiovascular disease (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(6): 1958-1972.
- [8] Wang X, Lu Z, Gomez A, et al. N6-methyladenosine-dependent regulation of messenger RNA stability [J]. *Nature*, 2014, 505(7481): 117-120.
- [9] Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, et al. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons [J]. *Cell*, 2012, 149(7): 1635-1646.
- [10] Chang H, Yang J, Wang Q, et al. Role of N6-methyladenosine modification in pathogenesis of ischemic stroke [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2022, 22(3): 295-303.
- [11] 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.
- [12] Liao S, Sun H, Xu C. YTH Domain; A Family of N6-methyladenosine (m6A) Readers [J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2018, 16(2): 99-107.
- [13] Wu Y, Pu X, Wu S, et al. PCIF1, the only methyltransferase of N6,2-O-dimethyladenosine [J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 226-238.
- [14] Ben-Haim MS, Pinto Y, Moshitch-Moshkovitz S, et al. Dynamic regulation of N6, 2'-O-dimethyladenosine (m6Am) in obesity [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 7185-7197.
- [15] Jiang J, Song B, Chen K, et al. m6AmPred; Identifying RNA N6,2'-O-dimethyladenosine (m6Am) sites based on sequence-derived information [J]. *Methods*, 2022, 203: 328-334.
- [16] Han Z, Niu T, Chang J, et al. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity [J]. *Nature*, 2010, 464(7292): 1205-1209.
- [17] Huang C, Chen W, Wang X. Studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and its impact on obesity-associated diseases [J]. *Genes Dis*, 2023, 10(6): 2351-2365.
- [18] Fan HQ, He W, Xu KF, et al. FTO inhibits insulin secretion and promotes NF- κ B activation through positively regulating ROS production in pancreatic β cells [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127705.
- [19] Taneera J, Prasad RB, Dhaiban S, et al. Silencing of the FTO gene inhibits insulin secretion; An in vitro study using GRINCH cells [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 472: 10-17.
- [20] Xu W, Li J, He C, et al. METTL3 regulates heterochromatin in mouse embryonic stem cells [J]. *Nature*, 2021, 591(7849): 317-321.
- [21] Wang Y, Gao M, Zhu F, et al. METTL3 is essential for postnatal development of brown adipose tissue and energy expenditure in mice [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 1648-1664.
- [22] De Jesus DF, Kulkarni RN. Epigenetic modifiers of islet function and mass [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2014, 25(12): 628-636.
- [23] De Jesus DF, Zhang Z, Kahraman S, et al. m6A mRNA methylation regulates human β -cell biology in physiological states and in type 2 diabetes [J]. *Nat Metab*, 2019, 1(8): 765-774.
- [24] Li X, Jiang Y, Sun X, et al. METTL3 is required for maintaining β -cell function [J]. *Metabolism*, 2021, 116: 154702.
- [25] Guo J, Ren W, Li A, et al. Fat mass and obesity-associated gene enhances oxidative stress and lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(4): 1004-1009.
- [26] Zhang J, Xiong Yw, Tan Ll, et al. Sperm RhoA m6A modification mediates intergenerational transmission of paternally acquired hippocampal neuronal senescence and cognitive deficits after combined exposure to environmental cadmium and high-fat diet in mice [J]. *J Hazard Mater*, 2023, 458: 131891.
- [27] Arroyo MN, Green JA, Cnop M, et al. tRNA biology in the pathogenesis of diabetes; role of genetic and environmental factors [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 496-523.
- [28] Ren D, Mo Y, Yang M, et al. Emerging roles of tRNA in cancer [J]. *Cancer Lett*, 2023, 563: 216170.
- [29] Narendran A, Vangaveti S, Ranganathan SV, et al. Silencing of the tRNA modification enzyme Cdkal1 effects functional insulin synthesis in NIT-1 cells; tRNA^{Lys3} lacking ms2- (ms2t6A37) is unable to establish sufficient anticodon: Codon interactions to decode the wobble codon AAG [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 584228.
- [30] Wang H, Yang W, Liu J, et al. Serum concentrations of SFAs and CDKAL1 single-nucleotide polymorphism rs7747752 are related to an increased risk of gestational diabetes mellitus [J]. *Am J Clin Nutr*, 2021, 114(5): 1698-1707.
- [31] Wei FY, Suzuki T, Watanabe S, et al. Deficit of tRNA(Lys) modification by Cdkal1 causes the development of type 2 diabetes in mice [J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(9): 3598-3608.
- [32] Takahashi N, Wei FY, Watanabe S, et al. Reactive sulfur species regulate tRNA methylthiolation and contribute to insulin secretion [J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(1): 435-445.
- [33] Jackman JE, Montange RK, Malik HS, et al. Identification of the yeast gene encoding the tRNA m1G methyltransferase responsible for modification at position 9 [J]. *RNA*, 2003, 9(5): 574-585.
- [34] Tresky R, Miyamoto Y, Nagayoshi Y, et al. TRMT10A dysfunction perturbs codon translation of initiator methionine and glutamine and impairs brain functions in mice [J]. *Nucleic Acids Res*, 2024, 52(15): 9230-9246.
- [35] Ontiveros RJ, Shen H, Stoute J, et al. Coordination of mRNA and tRNA methylations by TRMT10A [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(14): 7782-7791.

克雷伯菌对头孢哌酮高度耐药,鲍曼不动杆菌对阿莫西林、氨苄西林 100% 耐药,而万古霉素、利奈唑胺耐药率低,有助于临床早干预、合理选药,改善患者预后。但本研究存在一定局限,样本量仅 106 例,数据代表性受限,或致结果偏差;仅针对单家医院患者,地域、医疗水平差异未考量,普适性不足。展望未来,应开展多中心、大样本研究,纳入更多元患者群体,使结论更具普适性;还可深挖病原菌耐药机制,研发新型抗菌药物,助力攻克耐药难题;同时,持续监测影响因素动态变化,完善防控体系,为 CHD 合并心衰患者肺部感染防治提供更有力支撑。

【参考文献】

[1] 何香,张郁青. MiRNA-208 水平与老年慢性心力衰竭病人心功能及临床预后的关系[J]. 实用老年医学,2022,36(6):603-605.

[2] 徐海嘉,何玮,过伟锋,等. 基于冠状动脉 CT 血管造影的斑块特征指数对稳定性冠心病患者病变特异性心肌缺血的诊断价值[J]. 中国临床医学,2024,31(2):200-207.

[3] 肖杰,刘小艳,徐智虎,等. E-选择素基因多态性和 Ghrelin/Obestatin 与 NLR 及 PA 与冠心病合并肺部感染的关联[J]. 中华医院感染学杂志,2023,33(12):1809-1813.

[4] Romero SK, Kaboth P, Rath N, et al. Cardiovascular disease risk after a SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis[J]. J Infect, 2024, 89(3):106215.

[5] Cupido G, Gunther G. Post tuberculosis lung disease and tuberculosis sequelae: A narrative review[J]. Indian J Tuberc, 2024, 71(1):64-72.

[6] Peerwani G, Aijaz S, Sheikh S, et al. Predictors of non-obstructive coronary artery disease in patients undergoing elective coronary angiography[J]. Glob Heart, 2023, 18(1):26.

[7] Caraballo C, Desai NR, Mulder H, et al. Clinical implications of

the New York heart association classification[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(23):e014240.

[8] 吴婷婷,钱涛,李涛,等. 冠心病合并肺部感染患者 IL-15 和 PCT 及凝血纤溶因子表达水平变化与相关危险因素[J]. 热带医学杂志, 2024, 24(5):694-697.

[9] Yu XH, Liao YW, Rong L, et al. Clinical characteristics and risk factors in patients with SARS-CoV-2 Omicron variant infection complicated with cardiovascular diseases [J]. Front Med (Lausanne), 2024, 11:1383252.

[10] 詹永忠,程龙飞,林旭城. 心内科冠心病合并肺部感染患者血清 PCT、CRP、IL-6 水平变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2022, 19(5):68-70,78.

[11] 徐吉雄,陈宏伟,方向明,等. 双源 CT 冠状动脉 CTA 诊断老年冠心病合并肺部感染的应用价值分析[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(14):2302-2305.

[12] Wang D, Lin W, Cheng H, et al. Clinical characteristics and antimicrobial susceptibility of *Mycobacterium intracellulare* and *Mycobacterium abscessus* pulmonary diseases: A retrospective study[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2022, 2022:2642200.

[13] 李茜,王丽竹,朱祎容,等. 高龄老年肺部感染患者多耐药菌分布及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32(14):2104-2107.

[14] 马颖欣,张国平,乔安邦,等. 老年肺癌患者术后发生院内肺部感染的病原菌分布及多重耐药性分析[J]. 传染病信息, 2020, 33(2):147-150.

[15] Hasanzade H, Gurun Kaya A, Ciledag A, et al. The distribution of microorganisms and antibiotic resistance profile in pulmonary critical care unit patients: A single-centre study [J]. Tuberk Toraks, 2021, 69(1):9-20.

[16] 叶永强,何兰兰,刘桂玲,等. 重症颅脑损伤患者合并多重耐药菌肺部感染病原菌分布、影像学特征以及风险预测模型的建立与验证[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(4):636-642.

【收稿日期】 2025-01-06 【修回日期】 2025-03-30

(上接 665 页)

[36] Okamura T, Yanabu-Takanashi R, Takeuchi F, et al. Deletion of CDKAL1 affects high-fat diet-induced fat accumulation and glucose-stimulated insulin secretion in mice, indicating relevance to diabetes [J]. PLoS One, 2012, 7(11):49055-49060.

[37] An DB, Ann S-J, Seok S, et al. Hepatic Cdkal1 deletion regulates HDL catabolism and promotes reverse cholesterol transport [J]. Atherosclerosis, 2023, 375:21-29.

[38] Tzur Y, Winek K, Madrer N, et al. Lysine tRNA fragments and miR-194-5p co-regulate hepatic steatosis via β -Klotho and perilipin 2 [J]. Mol Metab, 2024, 79:101856.

[39] Guo Y, Bai D, Liu W, et al. Altered sperm tsRNAs in aged male contribute to anxiety-like behavior in offspring [J]. Aging Cell, 2021, 20(9):e13466.

[40] Liu H, Gong X, Deng H, et al. The rice aspartyl-tRNA synthetase YLC3 regulates amino acid homeostasis and

chloroplast development under low temperature [J]. Front Plant Sci, 2022, 13:847364.

[41] Jain V, Cope AL. Determining the effects of temperature on the evolution of bacterial tRNA pools [J]. bioRxiv, 2023:559538-559556.

[42] Yan L, Rust BM, Sundaram S, et al. Metabolomic Alterations in Mammary Glands from Pubertal Mice Fed a High-Fat Diet [J]. Nutr Metab Insights, 2023, 16:11786388221148858.

[43] Daniel N, Kugelberg U, Casas E, et al. Human sperm displays rapid responses to diet [J]. PLoS Biol, 2019, 17(12):e3000559.

[44] Sarker G, Sun W, Rosenkranz D, et al. Maternal overnutrition programs hedonic and metabolic phenotypes across generations through sperm tsRNAs [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(21):10547-10556.

【收稿日期】 2024-11-29 【修回日期】 2025-02-13