

本文引文格式:陈夜茜. 2型糖尿病患者 m^6A 腺苷的动态调节及其发生机制[J].
右江民族医学院学报, 2021, 43(3): 333-338.

【论著与临床报道】

2型糖尿病患者 m^6A 腺苷的动态调节及其发生机制

陈夜茜^{1,2}

(1. 新乡医学院药学院, 河南 新乡 453003;

2. 河南省儿童医院, 河南 郑州 450000)

摘要:目的 观察高血糖因素对2型糖尿病(T2DM)患者外周血 mRNA N6 甲基腺苷(m^6A)的动态调节,并分析其可能发生机制。方法 选择南京中医药大学附属医院2017年收治的60例T2DM患者和体检的65例与T2DM患者年龄、性别相匹配的健康人为研究对象,采集受试者空腹外周静脉血,采用红细胞裂解液处理后,分离收集白细胞,进一步提取RNA。首先选取了9例空腹血糖正常、高血糖或低血糖的患者,采用液相色谱-电喷雾电离质谱法(LC-ESIMS)检测患者血样中RNA的 m^6A 含量;同时qPCR测定甲基化酶和去甲基化酶的mRNA水平。另外对高糖处理的HepG2和FTO敲除或过表达的HepG2细胞,再一次证实相关的研究。结果 T2DM患者的 m^6A 降低,FTO、METL3和METL14 mRNA表达水平升高, m^6A 含量则显著降低。然而在HepG2细胞中,高糖上调FTO蛋白对METL3或METL14无显著影响,FOXO1、G6PC和DGAT2的mRNA表达水平均显著增多。结论 T2DM患者高糖升高促进FTO mRNA表达,从而导致 m^6A 含量降低。而甲基转移酶上调的原因又极有可能是 m^6A 含量降低导致的。此外,FTO会诱导G6PC、FOXO1和DGAT2的mRNA表达改变,而这些基因同葡萄糖脂质的代谢紧密相关,由此显示 m^6A 的改变与糖代谢有很大的关系。

关键词:糖尿病, 2型; N6-甲基腺苷; 动态调节

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2021)03-0333-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.03.008

Dynamic regulation of m^6A in patients with type 2 diabetes mellitus and its mechanism

Chen Yeqian^{1,2}

(1. School of Pharmacy, Xinxiang Medical College, Xinxiang 453003, Henan, China;

2. Henan Provincial Children's Hospital, Zhengzhou 450000, Henan, China)

Abstract: **Objective** To observe the dynamic regulation of hyperglycemia on the mRNA N6-methyladenosine (m^6A) in peripheral blood of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), and to analyze the possible mechanism. **Methods** We selected a total of 60 patients with T2DM as the study subjects, who were admitted to the Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine in 2017. And we also selected 65 healthy subjects who had physical examination with matched age and gender of T2DM patients. The fasting peripheral venous blood of the subjects was collected. After being treated with erythrocyte lysate, white blood cells were separated and collected for further RNA extraction. First, 9 patients with normal fasting glucose, hyperglycemia or hypoglycemia were selected for detecting the content of RNA m^6A in their blood samples by liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry (LC-ESIMS). The mRNA levels of methylase and demethylase were measured by qPCR. In addition, relevant studies were further confirmed in HepG2 cells treated with high glucose and HepG2 cells with FTO knockout or over-expression. **Results** In T2DM patients, their m^6A decreased, while the mRNA expressions of FTO, METL3 and METL14 increased, and the content of m^6A significantly decreased. However, in HepG2 cells, the up-regulation of FTO protein by high

glucose had no significant effect on METL3 or METL14, and the mRNA expressions of FOXO1, G6PC, and DGAT2 significantly increased. **Conclusion** In patients with T2DM, high glucose promotes the mRNA expression of FTO, leading to a decrease in m^6A . The up-regulation of methyltransferase is probably caused by the decrease of m^6A content. In addition, FTO induces changes in mRNA expressions of G6PC, FOXO1, and DGAT2 and these genes are closely related to glucose lipid metabolism. It indicates that changes in m^6A are highly correlated with glucose metabolism.

Key words: diabetes mellitus, type 2; N6-methyladenosine; dynamic regulation

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)在 60 岁以上老人中有很高发病率,并且在我国其发病率呈上升趋势。但是,其病理机制尚未得到准确结论。已有研究表明,T2DM 的发病与很多基因以及环境相关因素有很大联系^[1]。有研究指出,脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、叉头转录因子(forkhead box O1, FOXO1)和葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase catalytic, G6PC)等基因失调可能会产生糖脂代谢异常。这些基因在 T2DM 的病理过程中有重要作用^[2-5],但这些基因的异常表达是由于哪些体内或体外环境等因素造成的,至今还无确定结论。已有较多研究探讨了不同层次的表观调控对诸多代谢性疾病的影响,但是目前对 T2DM 的表观转录调控的研究较少^[6]。因此,在研究糖尿病发病机制中,表观转录变化很可能是一个重要方向。

N6-甲基腺苷(N6-Methyladenosine, m^6A)是 mRNA 中丰度较高的表观转录调控形式之一^[7]。肥胖、糖尿病、癌症和其他人类疾病等很多都与 m^6A 修饰改变有关^[8-9]。并且, m^6A 修饰是一种处于动态过程的修饰^[7,10]。一方面,甲基转移酶样 3(methyltransferase like 3, METTL3)、甲基转移酶样 14(methyltransferase like 14, METTL14)和 Wilms 肿瘤 1 相关蛋白(Wilms' tumor 1-associating protein, WTAP)形成的 m^6A 甲基转移酶复合物可以在哺乳动物细胞 mRNA 中催化 m^6A ^[11-13]。另一方面, α -酮戊二酸依赖性双加氧酶蛋白家族的 2 个成员:脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity associated protein, FTO)及 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶烷烃羟化酶同系物 5(alk B homolog 5, ALKBH5)作为去甲基化酶,可以有效降低 mRNA 中 m^6A 水平^[10,14-16]。 m^6A 甲基转移酶复合物和去甲基化酶相互制约,在细胞内形成了对的 m^6A 动态调控。但对于 T2DM 中这些甲基化酶和去甲基化酶的表达是否变化?与 T2DM 发病有关的基因表达水平是否受其影响?这些问题还没有相关研究。因此,本研究通过检测 T2DM 患者 m^6A 水平动态变化,以及甲基化酶和去甲基化酶的差异表达,旨在探讨表观转录在 T2DM 发病机制中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取南京中医药大学附属医院 2017 年收治的 60 例 T2DM 患者(T2DM 组,其中男性 29 例,女性 31 例,年龄 52~64 岁)和同期体检的年龄、性别相匹配的 65 例健康人(健康对照组,其中男性 32 例,女性 33 例,年龄 52~66 岁)为研究对象。

1.2 外周血生化指标检查 采集所有研究对象空腹外周静脉血 2 ml,应用全自动 Beckman AU5800 生化分析仪测定其血糖、甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)等生化指标。

1.3 外周血总 RNA 的提取 应用 Blood RNA 简易试剂盒(天根生化,北京)从外周血白细胞分离提取总 RNA。使用微量分光光度计(Nano Drop)检测 RNA 浓度,同时使用凝胶电泳法测定 RNA 完整性。另外,选取 T2DM 组低血糖急症[空腹血糖 < 2.5 mmol/L 患者、空腹血糖正常(3.9~6.1 mmol/L)]和 3 例高血糖急症(空腹血糖 > 22.5 mmol/L) T2DM 患者进行 FTO mRNA 表达量的测定。

1.4 RNA 酶水解及总 RNA m^6A 检测 总 RNA 按 Niand 描述的方法进行酶解^[17]。并采取液相色谱-电喷雾电离质谱联用系统对核苷进行分析检测,质谱仪为 AB 3200 QTRAP (Applied Biosystems, CA, USA),在正相电喷雾电离模式下进行质谱检测。用 Mm^6A 与 MrA 的比值计算 m^6A 的含量,其中 Mm^6A 是 m^6A 的摩尔量,而 MrA 是 RNA 样品中测定的腺苷(A)的摩尔量。所有系数值(R_2)均 > 0.998,线性范围为 0.05%~5.00%(m^6A/rA 的摩尔比)。

1.5 细胞培养和质粒转染 选用 HepG2 细胞系(本实验室自有),对 HepG2 细胞分别用含有 5.5 mM 和 16.7 mM 的葡萄糖的培养基孵育 48 h 后,收集细胞,提取 RNA 备用。应用 Dulbecco's Modified Eagle Medium(DMEM)培养基培养,DMEM 中添加 10% FBS(胎牛血清)和 1% Pen-Strep(双抗)。Lipofectamine(脂质体)3000(Invitrogen, 美国)用于 DNA 质粒(pcDNA3.1-FTO, 筛选标记为嘌呤霉素)和 si-

FTO 转染, si-FTO 序列为 5'-AAAUAGCCGUCG-UUGAGA-3', 并以序列为 5'-UCCGAACGUGU-CACGUTT-3' 的无义 siRNA 作为对照。应用 2 mg/L 嘌呤霉素建立 FTO 敲除及过表达稳定的细胞系。

1.6 实时定量 PCR 检测 mRNA 的表达 使用 TRIzol 试剂 (Invitrogen, 美国) 提取细胞总 RNA, 之后使

用逆转录试剂盒 (Invitrogen, 美国) 将其制备成 cDNA 文库。在 Q5 实时 PCR 检测系统 (ABI, 美国) 上用相应的引物和 PowerUp SYBR Green Master Mix (2x) 试剂 (Thermo Fisher, 美国) 检测 FTO、METTL14、METTL3、FOXO1、FASN、G6PC 和 DGAT2 的 mRNA 表达。见表 1。

表 1 检测 mRNA 相应的引物

类别	正义链	反义链
FTO	5'-ATGGATGAGCCAGCTTCACT-3'	5'-TTTCTCCAACCCTGTTGCACAT-3'
METTL14	5'-AATGGCCGTTCTGTGCTCAT-3'	5'-AGGCTTTTAAGGATCTCAGCCT-3'
METTL3	5'-ATTTTCCGGTTAGCCTTCGG-3'	5'-CTAGTCTCCAGCCCTGACA-3'
FOXO1	5'-ACATTCAACAGGCAGCAGCG-3'	5'-TTAACTTCGCGGGGCCATC-3'
FASN	5'-GGTGAGCTTCATGGACACCA-3'	5'-TGTACAGCTTCTGCCTGTGG-3'
G6PC	5'-TGTACAGCTTCTGCCTGTGG-3'	5'-ACGTAGTATACACCTGCTGTGC-3'
DGAT2	5'-GCTTCAGCCATGAAGACCCT-3'	5'-CCACTCCCCATCTCCCAGA-3'

1.7 蛋白质印迹检测 蛋白样品在 10% SDS-PAGE 凝胶中分离并转移到 PVDF 膜。5% 脱脂牛奶封闭, 在 4℃ 下将膜与一抗 [兔抗 FTO (27226-1-AP, Protein-Tech)、兔抗 GAPDH (10494-1-AP, ProteinTech)] 孵育过夜。经 TBST 洗涤 3 次后, 膜在室温下用二抗孵育 2 h。化学发光法显影, 并用 imageJ 软件检测条带相对灰度值。

1.8 统计学方法 应用 SPSS 11.0 软件进行统计学分析, 使用 GraphPad Prism 5 对数据统计并作图。将均数 SE 作为连续变量, 用 *t* 检验评价各组变量的差异。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 组血糖、血脂水平及甲基化酶和去甲基化酶改变 T2DM 组患者空腹血糖、TC、TG 及 LDL-C 水平显著高于健康对照组, HDL-C 低于对照组, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), 见表 2。为观察高糖刺激是否对 mRNA 甲基化和去甲基化的表达水平有所影响, qPCR 检测了实验中部分患者和健康对照组的白细胞中 METTL14、METLL3、WTAP 和 FTO 的表达水平, 结果显示 T2DM 患者的 METTL14、METLL3、FTO 表达升高, 与对照组比较差异有统计学意义 (P < 0.05), 见图 1A。但对用含有 5.5 mM 和 16.7 mM 的葡萄糖的培养基孵育的 HepG2 细胞检测发现, 高糖刺激显著提高了 FTO mRNA 的表达量 (P < 0.05), 但是却对 METTL3、WATP 和 METTL14 无明显影响, 见图 1B。总结以上数据, 在 T2DM 患者和 HepG2 细胞中, 葡萄糖刺激确实促进了 FTO 的 mRNA 表达。但为何 METTL3、WATP 和 METTL14 在体内和体外检测不一致, 可能是机体内有更为复杂的调控机制。但首先明确高血糖可以直接刺激

FTO 表达的升高, 为确定该结论, 又分别检测了 3 例低血糖急症 T2DM 患者、高血糖急症 T2DM 患者和空腹血糖正常健康对照者的 FTO mRNA, 结果显示高血糖急诊患者中 FTO mRNA 的表达水平明显高于在低血糖急诊的患者, 见图 1C。

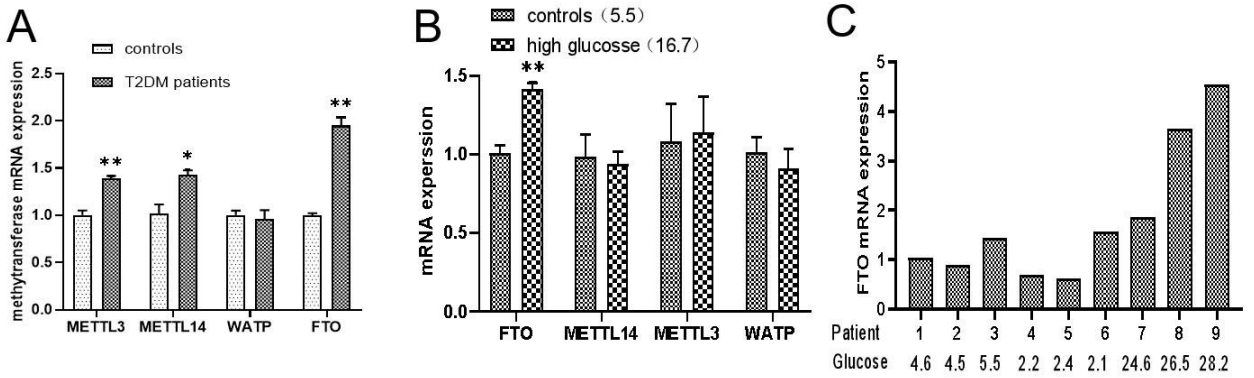
表 2 T2DM 组患者与健康对照组血糖和血脂水平比较

项目	对照组	T2DM 组
	(n = 65)	(n = 60)
年龄/岁	58.70 ± 1.59	58.56 ± 2.01
空腹血糖/(mmol · L ⁻¹)	4.52 ± 0.08	9.25 ± 0.69 ^b
TG/(mmol · L ⁻¹)	1.21 ± 0.04	2.04 ± 0.15 ^b
TC/(mmol · L ⁻¹)	4.36 ± 0.06	7.20 ± 2.48 ^b
HDL-C/(mmol · L ⁻¹)	1.27 ± 0.02	1.12 ± 0.03 ^a
LDL-C/(mmol · L ⁻¹)	2.59 ± 0.06	2.67 ± 0.10 ^a

注: ①表内计量资料数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示; ②与对照组比较, a, P < 0.05, b, P < 0.01。

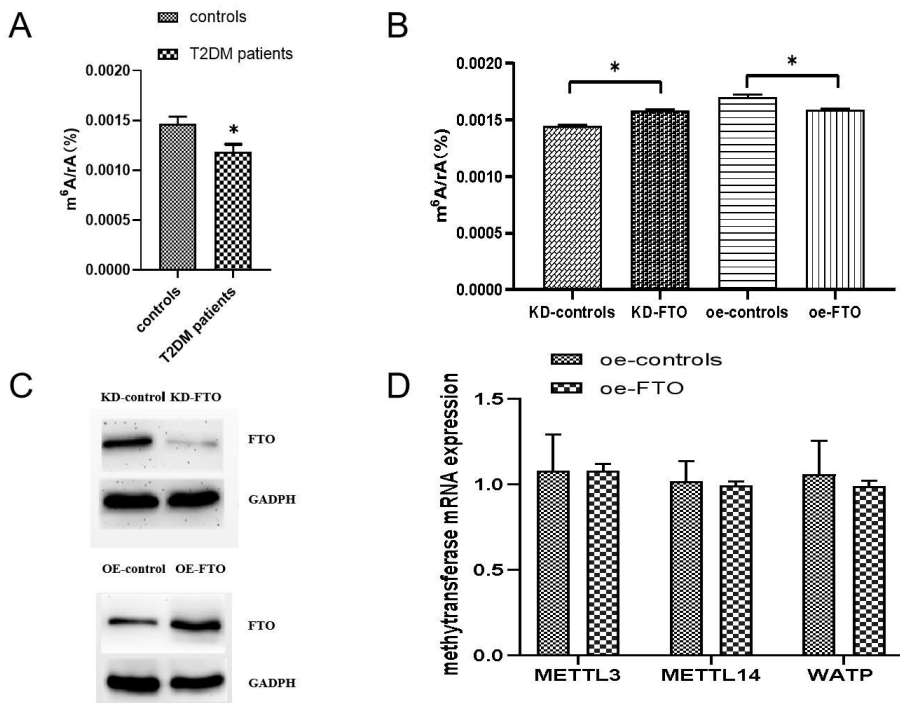
2.2 去甲基化酶 FTO 的升高导致 m⁶A 的含量下降

FTO 是 mRNA 中 m⁶A 修饰的去甲基化酶之一, 实验结果显示 T2DM 患者 m⁶A 含量明显下降 (P < 0.01), 见图 2A, 表明 FTO 在 m⁶A 下降中起重要作用。在 HepG2 细胞中检测到类似的结果, 即 m⁶A 在 FTO 敲除的细胞中随 FTO 表达减少而增多, 而 m⁶A 在 FTO 过表达细胞中随 FTO 的表达增多而减少, 见图 2B、图 2C。这些数据进一步表明 m⁶A 含量的改变极大概率是由于 FTO 的操纵。然而, 在 FTO 过表达 HepG2 细胞中, METTL3、METTL14 和 WTAP 的 mRNA 表达量无显著的变化, 见图 2D。这些结果的差异显示了 FTO 对 mRNA 甲基化以及其它 m⁶A 甲基转移酶的影响在体内存在复杂的发生机制。



注:图 1A:T2DM 患者和对照组甲基转移酶和去甲基酶 mRNA 的表达;图 1B:高糖刺激 HepG2 细胞后,FTO mRNA 表达含量的变化;图 1C:FTO mRNA 在 3 例空腹正常血糖患者(P1~P3)(空腹血糖<3.9~6.1 mmol/L)和 3 例空腹低血糖患者(P4~P6)(空腹血糖<2.5 mmol/L)和 3 例高血糖急症患者(P7~P9)(空腹血糖>22.5 mmol/L)中表达情况,以正常血糖的第一位患者的 FTO mRNA 相对表达量为基准。与对照组比较,* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ 。

图 1 高血糖促进 FTO mRNA 表达

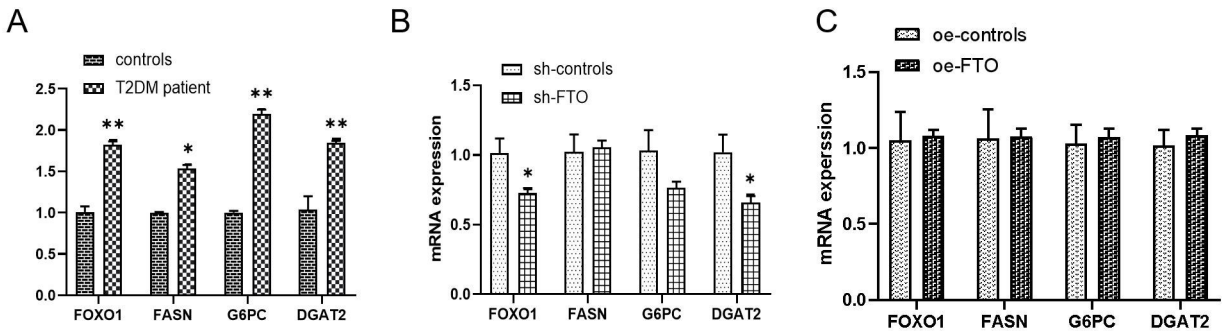


注:图 2A:T2DM 病人和正常人血液白细胞中 m⁶A 含量值的变化;图 2B:在敲出或过表达 FTO 的 HepG2 细胞中, m⁶A 含量值的变化;图 2C:在敲出或过表达 FTO 的 HepG2 细胞中 FTO 蛋白表达的 Western blot 分析;图 2D:FTO 过度表达 HepG2 细胞甲基转移酶 mRNA 表达水平。与对照组比较,* : $P < 0.05$ 。

图 2 高血糖和 FTO 敲低或过表达后 HepG2 细胞中 m⁶A 和甲基转移酶的表达情况

2.3 观察 FTO 对 FOXO1、FASN、G6PC 和 DGAT2 的 mRNA 表达的影响 为了探究 T2DM 患者中 FTO 与调控糖脂代谢的关键基因之间的关系,qPCR 法检测了 FOXO1、FASN、G6PC 和 DGAT2 的 mRNA 表达水平。数据显示,在 T2DM 患者中,FOXO1、FASN、G6PC、DGAT2 的相对 mRNA 表达水平均比对照组高,见图 3A。为了再次验证 FTO 的调控作用,

在 FTO 被敲除的 HepG2 细胞中,FXO1 和 DGAT2 的 mRNA 表达水平显著降低,见图 3B。此外,FXO1、FASN、G6PC 和 DGAT2 在 FOT 过度表达 HepG2 细胞中表达有一定程度的升高,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见图 3C。总结这些数据,对于这些基因的正常调控,FTO 是非常必要的。



注:图 3A:T2DM 患者和正常人的 FOXO1、FASN、G6PC 和 DGAT2 的 mRNA 表达水平;图 3B:FTO 敲除 HepG2 细胞中 FOXO1、FASN、G6PC 和 DGAT2 的 mRNA 表达($n=3$);图 3C:FTO 过表达 HepG2 细胞中 FOXO1、FASN、G6PC 和 DGAT2 的 mRNA 表达水平。与对照组比较,* : $P < 0.05$, ** : $P < 0.01$ 。

图 3 FTO 诱导脂质和葡萄糖代谢相关基因 mRNA 表达

3 讨论

真核细胞中存在一种可逆的、广泛的 mRNA 修饰- m^6A 修饰,表达异常的 m^6A 修饰会导致 mRNA 的功能发生故障,这可进一步引发动物和人的许多疾病^[18]。T2DM 严重危害我国公众的健康安全问题,具有很高的发病率,据有关研究显示,到 2020 年我国的 T2DM 患者可能会达到 8000 万^[19]。然而,对于 RNA 的表观转录调控改变在 T2DM 病理过程中的作用和影响,现在对此知之甚少。在高血糖的影响下,细胞的 mRNA 甲基化水平有什么改变,以及这种改变的机制是怎样的,相关研究都还比较缺乏。本研究表明,T2DM 患者的外周血白细胞 m^6A 修饰呈现动态变化,T2DM 患者去甲基酶 FTO mRNA 表达与 m^6A 水平相反。为了再次证实 T2DM 高血糖急症患者 FTO mRNA 表达可能会明显比低血糖急症患者升高,通过对选取的正常血糖、高血糖急症和低血糖患者的数据分析表明,高血糖和病人 FTO 表达水平之间的关系,同时,在体外的 HepG2 细胞高糖实验结果,其更直观地展现了葡萄糖有促进 FTO 表达的作用。这些结果显示高糖会促进 FTO 的表达,从而进一步诱导 m^6A 在 T2DM 中的降低作用。同时,检测 T2DM 患者血样中几种甲基转移酶 METTL3、METTL14、WTAP mRNA 表达水平,结果显示,T2DM 患者 METTL3 和 METTL14 mRNA 表达水平明显高于正常对照组。但在体外的高血糖刺激实验中,并未发现 METTL3 和 METTL14 mRNA 表达水平有显著的变化。同时,在过表达的 FTO 细胞中也观察不到 METTL3 和 METTL14 mRNA 表达水平含量有显著的改变。这种差异表明高血糖对 RNA 的 m^6A 修饰表达调控水平,在体内有着更为复杂的机制。但是无论在体内还是体外我们都可以看到较高的 FTO 表达水平和降低的 m^6A 含量之间有着很明显的关联。

在 T2DM 的病理过程中,FOXO1、FASN、G6PC

和 DGAT2 是参与糖脂代谢的重要酶,有着非常重要的作用^[20-24]。本研究 T2DM 患者 FTO mRNA 表达上升与 FOXO1、FASN、G6PC 和 DGAT2 mRNA 表达上调有关,并且虽然在 FTO 过表达的细胞实验中没有看到明显的增强作用,但在 FTO 敲除的 HepG2 细胞中观察到对应一致的结果。这些数据表明,FTO 可能提高 FOXO1、FASN、G6PC 和 DGAT2 mRNA 表达水平。在来自 HepG2 细胞的 m^6A -Seq 的数据中表明,FOXO1 有 5 个 m^6A 位点,FASN 有 2 个 m^6A 位点^[25],并且抑制 m^6A 甲基转移酶,显著影响基因的表达和选择性剪接方式,在这些基因的转录后调控中表明 m^6A 起着重要作用。因此,通过充当 m^6A “橡皮擦”的 FTO 可以用来调节这些基因的表达水平。而这些基因能够进一步影响葡萄糖和脂质的代谢。尤其是,在糖异生和糖原分解中,G6PC 是其中的关键酶,FOXO1 还促进肝糖的异生,这在很大程度上表明了 T2DM 患者的血糖升高与代谢酶的 mRNA 甲基化调控相联系^[26]。另一种可能的机制是胰岛素抵抗(IR)。FOXO1 是 Forkhead 家族的成员,在胰岛素和胰岛素样生长因子 1(IGF-1)的信号传导途径中,作为极其必要的转录因子,在所有组织细胞中广泛表达^[27]。FASN 是一种脂肪酸合成酶,可以催化形成新的脂肪酸,其在代谢性疾病中可以通过 IR 发挥关键的作用^[28]。而在小鼠肝脏中 DGAT2 的过度表达,会产生严重的肝脏 IR。所以这些基因的升高必然会影响到葡萄糖和脂质的代谢水平。

综上所述,高糖刺激可以增加 FTO 表达水平,从而导致 m^6A 水平降低,T2DM 病人的 FOXO1、FASN、G6PC 和 DGAT2 的 mRNA 表达水平显著升高,并且 FTO 敲低后 FOXO1 和 DGAT2 的 mRNA 表达水平显著降低,表明 FTO 这些基因 mRNA 的水平有明显影响。但高血糖是怎么刺激 FTO 水平增加,其体内机制还需要更进一步的研究。

致谢:该项目得到河南省自然科学基金“Sirt6 经 LKB1/AMPK/PGC1 α /NRF 上调线粒体生物合成”(编号 202300410325)支持。

说明:本次研究对象选取南京中医药大学附属医院的病例,是因为笔者单位与南京中医药大学附属医院有合作。

参考文献:

- [1] 孙元鹏,陈拥彬. 2 型糖尿病环境风险因素研究进展[J]. 湖北科技学院学报(医学版),2018,32(1):89-92.
- [2] 黄锡藩,许小洁. 6-磷酸葡萄糖脱氢酶活性与 2 型糖尿病患者血糖控制的相关性研究[J]. 吉林医学,2019,40(5):998-1000.
- [3] Pinello N, Sun S, Wong JJ. Aberrant expression of enzymes regulating m⁶A mRNA methylation: implication in cancer[J]. *Cancer Biol Med*, 2018, 15(4):323-334.
- [4] Xing L, Zhang XQ, Feng H, et al. Silencing FOXO1 attenuates dexamethasone-induced apoptosis in osteoblastic Mc3t3-e1 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 513(4):1019-1026.
- [5] Zamani S, Hoseini AZ, Namin AM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) activity can modulate macrophage response to *Leishmania major* infection[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 69:178-183.
- [6] 段明香,徐聪,莫明露,等. 基于知识图谱的 2 型糖尿病发病机制研究的可视化分析[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(6):756-762.
- [7] Coker H, Wei G, Brockdorff N. m⁶A modification of non-coding RNA and the control of mammalian gene expression[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(3):310-318.
- [8] 王勇,王存川,朱晒红,等. 中国肥胖及 2 型糖尿病外科治疗指南(2019 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2019, 39(4):301-306.
- [9] 杨帆,崔静,苑东敏,等. 中年人群肥胖指标与新诊 2 型糖尿病的关联研究[J]. 现代预防医学, 2019, 46(10):1795-1800.
- [10] Rubio RM, Depledge DP, Bianco C, et al. RNA m⁶A modification enzymes shape innate responses to DNA by regulating interferon β [J]. *Genes Dev*, 2018, 32(23-24):1472-1484.
- [11] Liu LG, Zeng SN, Jiang HT, et al. Differential m⁶A methylomes between two major life stages allows potential regulations in *trypanosoma brucei*[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 508(4):1286-1290.
- [12] Sorci M, Lannello Z, Cruciani S, et al. METTL3 regulates WTAP protein homeostasis[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(8):796.
- [13] Anon. METTL3 Promotes mRNA Translation to Drive Tumorigenesis[J]. *Cancer Discov*, 2018, 8(11):1346.
- [14] Mathiyalagan P, Adamiak M, Mayourian J, et al. FTO-Dependent N6-Methyladenosine Regulates Cardiac Function During Remodeling and Repair [J]. *Circulation*, 2019, 139(4):518-532.
- [15] Li J, Han Y, Zhang HM, et al. The m⁶A demethylase FTO promotes the growth of lung cancer cells by regulating the m⁶A level of USP7 mRNA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 512(3):479-485.
- [16] Zhuang CS, Zhuang CL, Luo XM, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO suppresses clear cell renal cell carcinoma through a novel FTO-PGC-1 α signalling axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(3):2163-2173.
- [17] Liu N, Pan T. Probing N⁶-methyladenosine (m⁶A) RNA Modification in Total RNA with SCARLET[J]. *Methods in Mol Biol*, 2016, 1358:285-292.
- [18] Jiang Q, Wang Y. mRNA m⁶A regulates porcine intramuscular fat deposition through YTHDF1-dependent promotion of MTCH2 translation[J]. *J Anim Sci*, 2018, 96:271.
- [19] 杨红霞,李晓丽,朱吉莉,等. 不同年龄 2 型糖尿病合并肾脏疾病的病理分析[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(12):732-736.
- [20] Kittisares K, Palasuwan D, Noulsri E, et al. Thalassemia trait and G6PD deficiency in Thai blood donors [J]. *Transfus Apher Sci*, 2019, 58(2):201-206.
- [21] Hsu PJ, He C. High-Resolution Mapping of N 6-Methyladenosine Using m⁶A Crosslinking Immunoprecipitation Sequencing (m⁶A-CLIP-Seq) [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1870:69-79.
- [22] Zappaterra M, Luise D, Zambonelli P, et al. Association study between backfat fatty acid composition and SNPs in candidate genes highlights the effect of FASN polymorphism in large white pigs[J]. *Meat Sci*, 2019, 156:75-84.
- [23] 杨春香,张晴菊,姜东林. FoxO1 基因 rs7324943 G/T rs17592236 C/T 位点与 2 型糖尿病的相关性分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(29):3960-3962.
- [24] Li K, Qiu C, Sun P, et al. Ets1-Mediated Acetylation of Foxo1 Is Critical for Gluconeogenesis Regulation during Feed-fast Cycles[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(11):2998-3010.
- [25] 张彩灵,覃小珊,黄赞松. 苦参素通过上调 miR-204 对人肝癌 HepG2 细胞的上皮间质转化及细胞生物学特性的影响[J]. 右江民族医学院学报, 2021, 43(1):11-16.
- [26] Sheng H, Guo YK, Li Z, et al. The m⁶A RNA Methylation Enhances 6-phosphogluconate dehydrogenase Expression to Promote Lung Cancer Growth[C]. 中国生物化学与分子生物学会第十二届全国会员代表大会暨 2018 年全国学术会议摘要集, 2018:15-31.
- [27] 冯琳晶,于洋,杜红伟. FoxO1 在胰岛 β 细胞代谢灵活性受损及失代偿进程中的作用[J]. 中国生物工程杂志, 2018, 38(6):70-76.
- [28] Martin MW, Lancia Jr DR, Li HB, et al. Discovery and optimization of novel piperazines as potent inhibitors of fatty acid synthase (FASN)[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(8):1001-1006.

收稿日期:2021-03-05;修回日期:2021-04-06