

m6A、m5C、m7G RNA 甲基化在子痫前期发病机制中的研究进展

张冰¹, 杨婷婷¹, 李姝汶², 何荣霞^{2*}

[1. 兰州大学第二临床医学院, 甘肃 兰州 730030;
2. 兰州大学第二医院 (第二临床医学院), 甘肃 兰州 730030]

【摘要】 子痫前期以多系统功能障碍为临床特征, 其发病机制涉及胎盘缺血缺氧微环境诱导的氧化应激反应、血管生成因子失衡及全身性内皮损伤等, 但关键分子调控网络尚未完全阐明。近年来随着表观遗传学成为研究热点, 发现 RNA 甲基化调控异常导致基因表达失衡可能参与子痫前期发生发展。本文探讨 3 种 RNA 甲基化 (m6A、m5C、m7G) 在子痫前期中的调控作用及其与关键病理环节的分子相互作用机制, 旨在为该疾病的预防和表观遗传靶向治疗提供理论依据。

【关键词】 RNA 甲基化; 子痫前期; 氧化应激; 内皮细胞损伤

中图分类号: R714.24+4

文献标识码: A

文章编号: 2096-8965 (2025) 04-0044-06

Research progress in m6A, m5C, and m7G RNA methylation in pathogenesis of preeclampsia

Zhang Bing¹, Yang Tingting¹, Li Shuwen², He Rongxia^{2*}

(1. The Second Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China;
2. The Second Hospital & Clinical Medical School, Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China)

【Abstract】 Preeclampsia is characterized by multisystem dysfunction, and its pathogenesis involves oxidative stress induced by the placental ischemia-hypoxia microenvironment, angiogenic factor imbalance and systemic endothelial injury, etc. However, the key molecular regulatory networks have not been fully elucidated. As epigenetics has become a hot research topic in recent years, aberrant regulation of RNA methylation leading to imbalanced gene expression may be involved in the development of preeclampsia. This paper explores the regulatory roles of three types of RNA methylations (m6A, m5C, and m7G) in preeclampsia and their molecular interaction mechanisms with key pathological processes, with the aim of providing a theoretical basis for the prevention and epigenetically targeted therapy of this disease.

【Keywords】 RNA methylation; Preeclampsia; Oxidative stress; Endothelial cell injury

1 子痫前期概述及其发病机制

在全球范围内, 妊娠期高血压的发病率达 5%

~ 8%^[1], 是导致孕产妇不良妊娠结局和围产儿死亡的主要原因^[2], 子痫前期 (Preeclampsia, PE) 则是引发不良妊娠结局的主要原因。国际妊娠高血压

收稿日期: 2025-06-29; 修回日期: 2025-11-11

基金项目: 甘肃省自然科学基金项目 (25JRRA591)

通信作者: 何荣霞 (1968-), 女, 甘肃靖远人, 教授, 主要从事子痫前期、阴道微生态、妊娠期糖尿病等研究, E-mail: nini6158@163.com

研究学会定义PE为妊娠20周后新发的高血压,并伴有以下一种或多种症状:蛋白尿、母体器官功能障碍(如急性肾损伤、肝脏受累、神经系统或血液系统并发症)或子宫胎盘功能障碍^[3]。目前,被广泛认可的PE的发病机制是“两阶段模型”学说,但多数研究仅关注单一生物标志物的作用,对表观遗传学在PE发病机制中的调控作用的探索相对有限,其关键分子调控网络尚未完全阐明。此外,PE的临床治疗手段较单一,主要以降压、解痉为主,针对表观遗传学的靶向治疗仍存在许多研究空白。

目前,PE发病机制的研究主要涉及胎盘缺血缺氧、氧化应激导致的胎盘功能障碍、血管内皮功能障碍、炎症及免疫失调等各方面。本文重点探讨胎盘缺血缺氧、胎盘缺血缺氧微环境诱导的氧化应激与血管内皮细胞损伤三大核心机制,这些因素既可独立发挥作用,又能相互影响,共同促进PE的发生与发展。

子宫螺旋动脉的重塑对妊娠至关重要,该过程异常与PE的发病密切相关。首先,滋养层细胞侵袭能力下降使螺旋动脉重塑障碍,进而引发胎盘缺血缺氧、功能障碍,促进PE的发生^[4]。另外,过度的炎症反应在PE发病中起重要作用^[5]。PE患者的胎盘会分泌多种细胞因子进入母体循环,引起全身炎症反应并损伤血管内皮,继而导致血管重塑异常^[6]。其中,TNF- α 等细胞因子通过调节胎盘血管黏附分子的表达和滋养细胞的凋亡,抑制滋养层侵袭能力,促进胎盘缺血。其他机制还包括细胞外基质降解不足、免疫调节失衡或是滋养细胞分化受阻等,这些因素均可能导致子宫螺旋动脉重塑异常,减少了胎盘的血液灌注,共同参与PE的发生发展。

PE的发生发展与氧化应激异常密切相关。胎盘组织富含线粒体,是高血管化及高代谢的器官,其线粒体对胎盘的生长发育及应对缺血损伤发挥关键作用^[7]。线粒体内膜是活性氧(Reactive Oxygen Species, ROS)的主要来源,正常妊娠时母体代谢增强,可刺激线粒体等器官产生更多ROS,形成“生理应激”^[8]。胎盘中的氧化应激与抗氧化防御能力处于动态平衡,某些原因加剧或者减弱抗氧化防御能力时,平衡打破,导致ROS过度生成,会导致氧化应激和血管功能障碍^[9]。PE患者胎盘存在线粒体功能异常^[1],滋养层细胞的线粒体功能障碍引起的氧化应激,可能在子痫前期的发生和进展中起重要作用^[10]。氧化应激增强可损害血管反应性、血流动力学以及母胎间的物质交换,成为PE胎盘

和内皮功能障碍的核心机制^[11]。

血压异常与血管内皮损伤及血管炎症反应密切相关,其中血管内皮细胞的损伤是PE发病的关键环节。内分泌腺衍生血管内皮生长因子(Endocrine Gland-Derived Vascular Endothelial Growth Factor, EG-VEGF),主要存在于包括胎盘在内的内分泌组织^[12]。又被称为胎盘特异性因子促动力蛋白1(Prokineticin 1, PROK1),其通过G蛋白偶联受体PROKR1和PROKR2发挥作用,直接参与PE^[13],可调控胎盘绒毛间隙和母胎界面的血管生成,促进胎盘血管通透性,利于组织间的物质交换^[14];异常升高还可调控滋养细胞的浸润^[15]。在病理状态下,滋养层细胞和内皮细胞中PROKR2表达上调^[16],可能进一步加剧PE进程。

在PE的发病机制中胎盘的缺血缺氧、氧化应激及血管内皮细胞损伤不仅是独立影响因素,而且能够相互促进,形成恶性循环。缺血缺氧会导致胎盘血流灌注不足和胎盘微环境紊乱,引发ROS过度生成、胎盘细胞因子分泌失调以及内皮细胞异常活化,进一步加重氧化应激反应,最终诱发血管内炎症反应和内皮功能障碍^[17]。PE的“两阶段模型”学说中,氧化应激参与PE的第一阶段,加重胎盘血流灌注不足和氧合不足,进而影响胎盘微环境,加剧氧化应激。同时持续氧化应激促使胎盘释放抗血管生成因子参与第二阶段的内皮功能障碍和全身炎症反应,形成恶性循环^[18,19]。这一过程中,缺氧诱导因子(Hypoxia-Inducible Factor-1, HIF-1)等因子的过度释放进一步放大促血管/抗血管失衡与炎症反应,共同推动PE进展^[20]。

2 RNA甲基化与子痫前期作用机制的相关性

2.1 RNA甲基化概述

表观遗传学是近年来各大学科的研究热点,主要包括DNA甲基化、组蛋白修饰和RNA修饰^[21]。RNA甲基化是指在RNA甲基转移酶的催化下将甲基掺入RNA碱基的修饰过程,与3种类型的蛋白质密切相关,包括甲基转移酶、去甲基化酶和RNA结合蛋白^[22]。甲基化修饰是一种最常见的酶催化修饰,随着高通量测序技术的发展,越来越多的RNA碱基甲基化被发现,并逐渐成为研究热点,已发现170多种不同类型的RNA化学修饰^[23]。目前,哺乳动物中的RNA甲基化主要包括N1-甲基腺嘌呤(N1-methyladenosine, m1A)、5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m5C)、N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)和N7-甲基鸟苷(N7-

methylguanosine, m7G) 等^[24]。RNA 甲基化能够影响基因的转录和翻译, 改变相关基因的表达水平, 在肿瘤^[23,25]、心血管疾病^[26-27]、代谢性疾病^[28]、神经系统疾病^[29]等及生殖发育的发生发展过程^[30]中发挥重要作用。

2.2 RNA 甲基化在子痫前期中的作用机制

RNA 甲基化已被证实参与心血管疾病的发展。RNA 甲基化与 RNA 的稳定性密切相关, 通过参与 mRNA 的动态合成与降解, 在不同生理、病理过程中维持 mRNA 的动态平衡^[31]。RNA 甲基化会影响血管内皮生长因子的表达水平, 而血管内皮生长因子在 PE 患者血浆中升高, 是 PE 标志物^[32], 表明 RNA 甲基化与 PE 的发生密切相关。

2.2.1 m6A 在子痫前期中的作用机制

m6A 修饰是目前研究最多的修饰形式, 被认为是一种最普遍的 RNA 修饰方式, 是 mRNA 中丰度最高的甲基化修饰形式, 并已成为控制各种生理过程中基因表达的广泛调控机制^[33]。m6A 甲基化修饰在调节血压方面起着关键作用。Mo 等^[34]认为, 共有 1 236 个 m6A-单核苷酸多态性与血压相关, 其中有许多 m6A 相关的单核苷酸多态性, 包括 rs9847953 和 rs197922, 可影响相关基因的表达 (例如 *ZNF589*、*GOSR2*), 最终影响到血压。

m6A 的修饰由甲基化酶 (Writers)、去甲基化酶 (Erasers) 和解码 m6A 甲基化的结合蛋白 (Readers) 3 种成分相互作用共同动态调控^[35]。在子痫前期孕妇的胎盘中发现 m6A 的表达水平显著升高^[36], 主要是甲基转移酶样蛋白 3 (Methyltransferase-like 3, METTL3) 和甲基转移酶样蛋白 14 (Methyltransferase-like 14, METTL14) 表达上调^[37]。METTL3 和 METTL14 的异常表达可调控胎盘滋养层功能, 直接导致子宫螺旋动脉重塑障碍, 进一步胎盘低灌注, 参与 PE 胎盘功能障碍的发病机制^[38]。

m6A 的去甲基化酶 AlkB 家族修复同源蛋白 5 (AlkB homolog 5, ALKBH5) 和脂肪质量和肥胖相关蛋白 (Fat mass and obesity-associated, FTO) 均属于非血红素 Fe(II)/ α -酮戊二酸依赖性双加氧酶的烷烃单加氧酶家族, 催化广泛的生物氧化^[39], 参与发育、能量平衡^[40]等生物过程。在胎盘发育中, HIF-1 缺氧应激通过 HIF-1 α 上调 ALKBH5 表达^[41], 而 HIF-1 α 本身对维持胎盘氧稳态至关重要, 对胎盘发育至关重要^[42]。HIF-1 α 能通过激活抗血管生成和抑制促血管生成因子, 参与 PE 的发病机制^[43]。在一个小鼠模型被验证 HIF-1 α 在胎盘滋养细胞中

的延长表达会使滋养细胞分化障碍、子宫螺旋动脉重塑异常、胎盘功能障碍、血管内皮细胞受损, 最终导致母体发生 PE^[44]。在 PE 中, ALKBH5 通过 Runx2 mRNA 的 m6A 去甲基化促进基质金属蛋白酶 2/9 (Matrix Metalloproteinases, MMPs) 表达, 影响细胞外基质降解^[45-46]; 双重调控 MMPs, MMPs 表达异常即可导致螺旋动脉重塑障碍, 又能促进血管活性因子异常释放^[47]。ALKBH5 激活血管内皮生长因子 A (Vascular Endothelial Growth Factor A, VEGFA) 的转录^[48], 促进多种疾病的病理性血管生成^[49]。综上所述, ALKBH5 可能通过去甲基化降低 HIF-1 α 的稳定性, 影响缺氧诱导的胎盘血管生成, 导致胎盘灌注不足; 同时调整抗血管生成因子和促血管生成因子的平衡。调控血管生成因子 (如 VEGFA、sFlt-1) 参与血管生成; 调控 MMPs 的表达, 降解细胞外基质成分, 影响血管重塑、滋养层侵袭和胎盘形成, 最终多途径导致 PE 的发生。

FTO 是平滑肌细胞收缩的重要组成部分, 血管平滑肌细胞 FTO 介导血清反应因子 mRNA 的去甲基化调节血管平滑肌的收缩性^[50]。血管内皮细胞 FTO 表达升高可抑制前列腺素 D2 的合成, 促进动脉肌源性收缩并阻碍血管平滑肌的舒张, 增加血管阻力, 促进高血压的发展^[51]。FTO 通过去除胰岛素样生长因子 1 受体 (Insulin-like Growth Factor 1 Receptor, IGF1R) mRNA 的 m6A 甲基化, 减少 YTHDF2 介导的 mRNA 降解, 从而稳定和增加 IGF1R 的表达, 影响蜕膜化过程中的糖酵解和血管形成^[52], 最终影响 PE 的发生。IGF1R 是蜕膜化的标志产物, 子宫内膜充分蜕膜化对胚胎的着床、胎盘的形成功及妊娠的维持至关重要^[53]。IGF1R 可以通过调节细胞色素 C 氧化酶组装因子 COX-2 和 VEGFA 的表达, 影响子宫内膜基质的蜕膜化和血管化, 进一步促进 PE 的发生^[52,54]。由以上的研究可知, m6A 的去甲基化酶 FTO 能够调节血管平滑肌的收缩性, 促进血压升高; 同时通过影响子宫内膜基质蜕膜过程, 参与 PE 的血管内皮损伤过程及线粒体氧化应激的发病机制中, 但具体的作用机制仍需深入解析。

子痫前期的子宫螺旋动脉重塑导致胎盘血液的间歇性断流, 使胎盘发生缺血再灌注。m6A 修饰甲基化转移酶肾母细胞瘤 1 相关蛋白 (Wilms' Tumor 1-Associating Protein, WTAP) 可参与缺血再灌注^[55]。在 PE 中, WTAP 的异常表达影响滋养层细胞的生物学行为, 以 m6A 依赖性方式调控 HMGN3 mRNA 的稳定性, 抑制滋养层的侵袭和转

移^[56]。WTAP-m6A-IGF2BP3轴调节 VEGFA 分泌并影响胎盘血管发育, 失调会导致胎盘功能障碍^[57]。WTAP 介导 m6A 修饰通过促进应激, 调节胎盘中 VEGFA 的分泌影响血管的功能, 可能会促进胎盘缺血再灌注, 从而引起子痫前期的发生。

2.2.2 m5C 在子痫前期中的作用机制

m5C 甲基化修饰指胞嘧啶环的第 5 位碳原子连接一个甲基, 属于一种可逆的表观遗传修饰, 其会影响 RNA 的结构、稳定性和功能, 在各种生物过程中发挥作用^[58], 主要富集在翻译起始位点下游区域, 广泛分布于哺乳动物 mRNA 的整个编码序列^[59]。m5C 修饰水平在调节细胞对应激刺激的反应中起关键作用, 包括氧化应激或环境因素^[60]。

研究显示, m5C 会阻碍脱膜化, 从而影响 PE 的发病机制^[61]。m5C 修饰影响线粒体功能, 一方面参与线粒体 mRNA 翻译及氧化磷酸化^[62]; 另一方面, m5C 在线粒体 tRNA 的修饰中较为常见, 经 m5C 修饰后的线粒体 tRNA 能影响肽链的合成及线粒体的能量代谢过程^[63]。另外, 线粒体产生的 ROS 可以驱动 MMP-2 的表达和激活, 降解线粒体膜并损害线粒体功能^[64]。综上所述, m5C 甲基化修饰通过线粒体功能障碍与抑制脱膜化促进 PE 发病。

m5C 甲基化酶 NOP2/Sun 结构域家族成员 2 (NOP2/Sun RNAmethyltransferase 2, NSUN2) 影响 mRNA 分子内胞嘧啶残基的修饰, 影响其稳定性和翻译效率^[65], 还可以促进哺乳动物线粒体中 m5C 的产生和表达, 并在细胞增殖和生长中发挥重要作用^[66]。在血管内皮验证调控中, NSUN2 介导的细胞间黏附分子-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM-1) mRNA 甲基化扮演了重要角色, 该修饰在翻译水平上调 ICAM-1 的表达, 调控高血压疾病^[67]。此外, 通过 TNF- α 或同型半胱氨酸的刺激, NSUN2 同样通过上调 ICAM-1 促进内皮炎症与白细胞-内皮细胞黏附^[68]。白细胞黏附使其浸润血管壁, 有助于促炎和促血栓形成状态, 发生内皮功能障碍^[69-70], 最终推动 PE 的发生发展。NSUN3 定位于人体细胞的线粒体基质中, 在 mt-tRNAMet 的 C34 位甲基化, 能影响线粒体的翻译^[71], 导致线粒体功能障碍。m5C 甲基化一方面通过调控甲基化酶的表达促进血管内皮炎症, 导致血管内皮细胞的损伤; 另一方面调控线粒体翻译等, 影响线粒体功能, 胎盘富含线粒体, 线粒体功能异常导致胎盘功能障碍, 共同参与子痫前期甚至其他妊娠期高血压的发生。

2.2.3 m7G 在子痫前期中的作用机制

m7G 修饰是在甲基化转移酶的作用下, RNA 鸟嘌呤的第 7 位氮原子发生的甲基化学修饰, 是真核生物最普遍的 RNA 甲基化修饰之一^[72]。已在 RNA 的帽区和内部位置被发现, 受到广泛关注^[73]。m7G 修饰及相关调控因子在维持人体正常生理功能中发挥着重要作用。m7G 甲基化常见于心血管疾病, 并参与疾病的发生与发展^[74]。一旦发生氧化应激, m7G 修饰会引起 mRNA 翻译效率的增加^[21]。

m7G RNA 甲基化的甲基化转移酶 1 (Methyltransferase-like 1, METTL1) 在体内缺血损伤后过表达, 可改善血流恢复并增加血管生成, 同时增强 m7G 修饰; 在体外增加 METTL1 的表达, METTL1 可通过 m7G 甲基化依赖方式使 mRNA 中的 m7G 增加, 并促进 VEGFA mRNA 翻译, 从而进一步促进人脐静脉内皮细胞的增殖、迁移和血管形成^[75]。子痫前期患者的胎盘组织氧化应激增加, 血流间断性减少, 导致组织发生缺血, 从而引起缺血损伤后 m7G 甲基化的过表达, 通过 m7G 修饰增加 VEGFA mRNA 的翻译, 促进内皮细胞的增殖。

3 小结与展望

子痫前期作为妊娠期特有的严重并发症, 其发病机制复杂且涉及多系统损害, 对母胎健康构成重大威胁。尽管对其病理生理过程已有一定认识, 但由于疾病的高度异质性和多器官受累特性, 其确切的发病机制仍存在显著的研究空白。表观遗传调控尤其是 RNA 甲基化修饰可能在子痫前期的发生发展中发挥重要作用。RNA 甲基化可能通过调控氧化应激反应、内皮功能障碍等关键病理环节参与疾病进程。然而, 目前关于 RNA 甲基化与子痫前期的相关性研究仍处于探索阶段, 其具体的分子机制和因果关系尚需进一步阐明。未来研究应着重于: (1) 建立 RNA 甲基化修饰谱与子痫前期临床表型的关联; (2) 解析特定甲基化修饰的分子功能; (3) 探索基于甲基化调控的干预策略。这些研究不仅有助于完善子痫前期的表观遗传发病理论, 还可能为早期诊断和靶向治疗提供新的生物学标志和干预靶点。

参考文献

- [1] VANGRIEKEN P, AL-NASIRY S, BAST A, et al. Placental mitochondrial abnormalities in preeclampsia[J]. Reproductive Sciences, 2021, 28(8): 2186-2199.

- [2] Gestational hypertension and preeclampsia: ACOG practice bulletin summary, Number 222[J]. *Obstetrics & Gynecology*, 2020, 135(6): 1492-1495.
- [3] CHIANG Y T, SEOW K M, CHEN K H. The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: A systematic review of the molecular mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(8): 4532.
- [4] FISHER S J. Why is placentation abnormal in preeclampsia? [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 213(4 Suppl): S115-S122.
- [5] BU C, WANG Z, REN Y, et al. Syncytin-1 nonfusogenic activities modulate inflammation and contribute to preeclampsia pathogenesis[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(6): 290.
- [6] ROBERTS J M. Pathophysiology of ischemic placental disease[J]. *Semin Perinatol*, 2014, 38(3): 139-145.
- [7] SFERRUZZI-PERRI A N, HIGGINS J S, VAUGHAN O R, et al. Placental mitochondria adapt developmentally and in response to hypoxia to support fetal growth[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(5): 1621-1626.
- [8] SAN JUAN-REYES S, GÓMEZ-OLIVÁN L M, ISLAS-FLORES H, et al. Oxidative stress in pregnancy complicated by preeclampsia[J]. *Arch Biochem Biophys*, 2020, 681: 108255.
- [9] INCALZA M A, D'ORIA R, NATALICCHIO A, et al. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases[J]. *Vascul Pharmacol*, 2018, 100: 1-19.
- [10] AFROSE D, ALFONSO-SÁNCHEZ S, MCCLEMENTS L. Targeting oxidative stress in preeclampsia[J]. *Hypertens Pregnancy*, 2025, 44(1): 2445556.
- [11] MYATT L. Role of placenta in preeclampsia[J]. *Endocrine*, 2002, 19(1): 103-111.
- [12] ALFAIDY N. Prokineticin1 and pregnancy[J]. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2016, 77(2): 101-104.
- [13] SERGENT F, VAIMAN D, RAIA-BARJAT T, et al. Antagonisation of prokineticin receptor-2 attenuates preeclampsia symptoms[J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(2): e70346.
- [14] FRIMAT M, GNEMMI V, STICHELBOU M, et al. Pregnancy as a susceptible state for thrombotic microangiopathies[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1343060.
- [15] CHENG X X, LI M Q, PENG T. Novel insights into prokineticin 1 role in pregnancy-related diseases[J]. *Int J Med Sci*, 2024, 21(1): 27-36.
- [16] REYNAUD D, SERGENT F, ABI NAHED R, et al. EG-VEGF maintenance over early gestation to develop a pregnancy-induced hypertensive animal model[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1710: 317-324.
- [17] BROSENS I, BROSENS J J, MUTER J, et al. Preeclampsia: The role of persistent endothelial cells in uteroplacental arteries[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2019, 221(3): 219-226.
- [18] CHIARELLO D I, ABAD C, ROJAS D, et al. Oxidative stress: Normal pregnancy versus preeclampsia[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(2): 165354.
- [19] TORRES-TORRES J, ESPINO-Y-SOSA S, MARTINEZ-PORTILLA R, et al. A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(14): 7569.
- [20] ŽÁK P, SOUČEK M. Correlation of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6 and interleukin 10 with blood pressure, risk of preeclampsia and low birth weight in gestational diabetes[J]. *Physiol Res*, 2019, 68(3): 395-408.
- [21] ZHANG X, ZHU W Y, SHEN S Y, et al. Biological roles of RNA m7G modification and its implications in cancer [J]. *Biology Direct*, 2023, 18(1): 58.
- [22] LIU S, CAO Y, ZHANG Y. Regulatory roles of RNA methylation in vascular lesions in ocular and cardiopulmonary diseases[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2024, 61(8): 726-740.
- [23] YANG B, WANG J Q, TAN Y, et al. RNA methylation and cancer treatment[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105937.
- [24] ZHA L F, WANG J L, CHENG X. The effects of RNA methylation on immune cells development and function [J]. *Faseb J*, 2022, 36(10): e22552.
- [25] WANG Y, WANG Y, PATEL H, et al. Epigenetic modification of m6A regulator proteins in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 102.
- [26] ZHOU W, WANG C, CHANG J, et al. RNA methylations in cardiovascular diseases, molecular structure, biological functions and regulatory roles in cardiovascular diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 722728.
- [27] CHEN J, WEI X, YI X, et al. RNA modification by m6A methylation in cardiovascular disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 8813909.
- [28] HUANG J, YANG F, LIU Y, et al. N6-methyladenosine RNA methylation in diabetic kidney disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116185.
- [29] XU Q, YANG C, WANG L, et al. Unveiling the role of RNA methylation in glioma: Mechanisms, prognostic biomarkers, and therapeutic targets[J]. *Cell Signal*, 2024, 124: 111380.
- [30] ZHONG D, CHEN M, ZHANG L, et al. Aberrant regulation of RNA methylation during spermatogenesis [J]. *Reprod Domest Anim*, 2021, 56(1): 3-11.
- [31] MEYER KATE D, SALETORRE 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.
- [32] WANG Z, ZHANG Y X, SHI J Z, et al. RNA m6A methylation and regulatory proteins in pulmonary arterial

- hypertension[J]. *Hypertens Res*, 2024, 47(5): 1273-1287.
- [33] ZACCARA S, RIES R J, JAFFREY S R. Reading, writing and erasing mRNA methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 608-624.
- [34] MO X B, LEI S F, ZHANG Y H, et al. Examination of the associations between m6A-associated single-nucleotide polymorphisms and blood pressure[J]. *Hypertension Research*, 2019, 42(10): 1582-1589.
- [35] WEN L, FU J, WANG Z, et al. Regulatory mechanisms of m6A RNA methylation in esophageal cancer: A comprehensive review[J]. *Front Genet*, 2025, 16: 1561799.
- [36] IVES C W, SINKEY R, RAJAPREYAR I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(14): 1690-1702.
- [37] NING J, YAN J, YANG H. Exploring the role of m6A modification in the great obstetrical syndromes[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2023, 36(2): 2234541.
- [38] DIMITRIADIS E, ROLNIK D L, ZHOU W, et al. Preeclampsia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2023, 9(1): 8.
- [39] XU Z Y, JING X, XIONG X D. Emerging role and mechanism of the FTO gene in cardiovascular diseases[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(5): 850.
- [40] YANG Z, YU G L, ZHU X, et al. Critical roles of FTO-mediated mRNA m6A demethylation in regulating adipogenesis and lipid metabolism: Implications in lipid metabolic disorders[J]. *Genes Dis*, 2022, 9(1): 51-61.
- [41] ZHAO B S, ROUNDTREE I A, HE C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 18(1): 31-42.
- [42] PRINGLE K G, KIND K L, SFERRUZZI-PERRI A N, et al. Beyond oxygen: Complex regulation and activity of hypoxia inducible factors in pregnancy[J]. *Hum Reprod Update*, 2010, 16(4): 415-431.
- [43] ALBOGAMI S M, AL-KURAISHY H M, AL-MAIAHY T J, et al. Hypoxia-inducible factor 1 and preeclampsia: A new perspective[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2022, 24(12): 687-692.
- [44] ALBERS R E, KAUFMAN M R, NATALE B V, et al. Trophoblast-specific expression of Hif-1 α results in preeclampsia-like symptoms and fetal growth restriction [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 2742.
- [45] LEI Y, ZHAN E, CHEN C, et al. Correction: ALKBH5-mediated m6A demethylation of Runx2 mRNA promotes extracellular matrix degradation and intervertebral disc degeneration[J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1): 152.
- [46] NIKOLOV A, POPOVSKI N. Role of gelatinases MMP-2 and MMP-9 in healthy and complicated pregnancy and their future potential as preeclampsia biomarkers[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(3): 480.
- [47] ESPINO Y SOSA S, FLORES-PLIEGO A, ESPEJEL-NUÑEZ A, et al. New insights into the role of matrix metalloproteinases in preeclampsia[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(7): 1448.
- [48] WANG Q, HUANG Y, JIANG M, et al. The demethylase ALKBH5 mediates ZKSCAN3 expression through the m(6)A modification to activate VEGFA transcription and thus participates in MNNG-induced gastric cancer progression [J]. *J Hazard Mater*, 2024, 473: 134690.
- [49] WANG W, LI H, QIAN Y, et al. ALKBH5 regulates corneal neovascularization by mediating FOXM1 M6A demethylation[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(12): 34.
- [50] LUSE M A, KRÜGER N, GOOD M E, et al. Smooth muscle cell FTO regulates contractile function[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2022, 323(6): H1212-H1220.
- [51] KRÜGER N, BIWER L A, GOOD M E, et al. Loss of endothelial FTO antagonizes obesity-induced metabolic and vascular dysfunction[J]. *Circulation Research*, 2020, 126(2): 232-242.
- [52] TONG J, ZHANG L, BAI J, et al. Exploring the role of FTO in preeclampsia pathogenesis: Insights into m(6)A modification and decidualization[J]. *Genes Dis*, 2025, 12(4): 101504.
- [53] SHI J W, LAI Z Z, YANG H L, et al. An IGF1-expressing endometrial stromal cell population is associated with human decidualization[J]. *BMC Biol*, 2022, 20(1): 276.
- [54] ZHANG D, CHANG X, BAI J, et al. The study of cyclooxygenase 2 in human decidua of preeclampsia[J]. *Biol Reprod*, 2016, 95(3): 56.
- [55] WANG J, ZHANG J, MA Y, et al. WTAP promotes myocardial ischemia / reperfusion injury by increasing endoplasmic reticulum stress via regulating m(6)A modification of ATF4 mRNA[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(8): 11135-11149.
- [56] BIAN Y, LI J, SHEN H, et al. WTAP dysregulation-mediated HMGN3-m6A modification inhibited trophoblast invasion in early-onset preeclampsia[J]. *Faseb J*, 2022, 36(12): e22617.
- [57] WU S, LIU K, CUI Y, et al. N6-methyladenosine dynamics in placental development and trophoblast functions, and its potential role in placental diseases[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(7): 167290.
- [58] MOTORIN Y, LYKO F, HELM M. 5-methylcytosine in RNA: Detection, enzymatic formation and biological functions[J]. *Nucleic Acids Res*, 2010, 38(5): 1415-1430.
- [59] WANG M K, GAO C C, YANG Y G. Emerging roles of RNA methylation in development[J]. *Acc Chem Res*, 2023, 56(23): 3417-3427.
- [60] POPIS M C, BLANCO S, FRYE M. Posttranscriptional methylation of transfer and ribosomal RNA in stress