

RNA 甲基化修饰与中医肾精学说

骆守真 常诚 陈兆耀

江苏省中医院 南京 210029

摘要: [目的] 探析 RNA N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰与中医肾精之间的关系,总结二者的相似性,为探索肾精本质拓展思路。[方法] 通过查阅国内外最新文献和古代医籍,对 RNA m6A 修饰和肾精从来源、生理功能、病理机制等方面进行比较研究,总结二者之间的联系。[结果] 肾精在中医基础理论中处于核心地位,肾中精气的盛衰,关系到人体的生长发育、功能代谢以及衰老和疾病。RNA m6A 修饰属于表观遗传学范畴,能够影响 RNA 的选择性剪切、稳定性、输出、降解和翻译,参与了人体各种生命活动,其在来源、生理功能、病理机制等方面均和中医学肾精相类似。[结论] RNA m6A 修饰是中医肾精的微观化体现,补肾中药或可通过调控机体 m6A 修饰发挥其治疗作用,为中医药现代化研究提供新的思路。

关键词: 肾精; m6A 修饰; 甲基化酶; 衰老; 生长发育; 表观遗传学; 补肾中药

中图分类号: R221 **文献标志码:** A **文章编号:** 1005-5509(2022)04-0353-07

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2022.04.002

RNA Methylation and Kidney Essence Theory of Traditional Chinese Medicine LUO Shouzhen, CHANG Cheng, CHEN Zhaoyao
Jiangsu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing(210029), China

Abstract: [Objective] To explore the relationship between RNA N6-methyladenosine(m6A) modification and traditional Chinese medicine (TCM) kidney essence, summarize the similarities between the two, and expand ideas for exploring the essence of kidney. [Methods] By consulting the latest domestic and foreign literature and ancient medical books, comparative studies on the source, physiological function, and pathological mechanism of RNA m6A modification and kidney essence were conducted, and the relationship between the two was summarized. [Results] The theory of kidney essence is at the core of the basic theory of TCM. The adequacy and deficiency of kidney essence is related to the growth, aging and disease of human body. RNA m6A modification belongs to the category of epigenetics, which affects the selective splicing, the stability, export, degradation and translation of RNA, and participates in various life activities of human body. Its origin, physiological function and pathological mechanism are similar to kidney essence of TCM. [Conclusion] RNA m6A modification is the microcosmic expression of kidney essence. Kidney tonifying herbs may play its therapeutic role by regulating m6A modification, which provides a new idea for the modernization of TCM.

Key words: kidney essence; m6A modification; methylase; aging; growth and development; epigenetics; kidney tonifying herbs

中医学认为,肾为脏腑之根本,生命之本源。肾中所藏之精即为肾精,“夫精者,身之本也”,是机体生命活动的本源。精能化气,分为肾阴、肾阳,而肾中精气的盛衰,关系到人体的生长发育、功能代谢以及衰老和多种疾病。肾精学说在中医基础理论中处于核心地位,对于肾精本质的研究和探讨,一直是中医学研究的热点。随着现代分子生物学的不断发展,笔者发现RNA甲基化修饰与中医对肾精的认识极为符合,

有可能就是肾中精气的本质所在。揭示这一内涵,有助于更好地理解中医“肾精”的本质,并应用于临床实践中,加速中医现代化。

1 “肾精”的内涵

“肾精”是人体之精分藏于肾中的部分,也是脏腑之精的根本,其构成以先天之精为基础,有赖于后天之精的滋养。“先天之精”秉承于父母生殖之精,“生之来谓之精”;“后天之精”来源于饮食水谷精微,对先天

基金项目:国家自然科学基金项目(81673759);江苏省中医药科技发展计划人才项目(RC201901)

Fund projects: National Natural Science Foundation Project (81673759); Talent Project of Jiangsu Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Plan (RC201901)

通信作者:常诚, E-mail: chch1967@163.com

之精有濡养和滋润的作用。肾精可以化髓、主骨、充脑,促进机体的生长发育和生殖,调节人体各种生命活动和代谢。《素问·上古天真论》曰:“肾者主水,受五脏六腑之精而藏之,故五脏盛乃能泻。”肾中所藏之精,是脏腑之精的基础,也是全身阴阳的根本。

2 RNA甲基化修饰

RNA甲基化修饰是表观遗传学的研究热点,它能在不改变遗传序列的情况下影响基因的表达,从而参与机体的生长发育、免疫应答、衰老等多种生物学过程。N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰就是在腺苷6位的N原子上插入一个甲基取代基,是高等生物mRNA和长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)上最普遍的碱基修饰,介导了超过80%的RNA甲基化,参与了细胞内mRNA的整体代谢活动,能调控基因表达,在多种生理和病理过程中起着关键作用。m6A修饰具有动态、可逆的特点,可以被甲基转移酶复合物催化,甲基转移酶复合物由一个酶亚基METTL3、一个底物识别亚基METTL14和一个调节亚基WT1相关蛋白(WT1-associated protein, WTAP)组成,可以被去甲基化酶脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和ALKB同系物5(ALKB homolog 5, ALKBH5)清除。m6A结合蛋白被称为“读取器”,主要包括YTH家族的YTH结构域蛋白1-2(YTH domain-containing protein 1-2, YTHDC1-2)和YTHDF1-3、异质核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP)家族的HNRNPC和HNRNPG、胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin-like growth factor-2 mRNA-binding proteins, IGF2BP)等。m6A修饰能影响RNA的加工和代谢,包括选择性剪切、输出、降解和翻译,是决定RNA命运和功能的重要生物过程^[1]。

3 肾精与m6A修饰的相关性

随着RNA甲基化修饰研究的不断深入,研究发现,m6A修饰的来源和参与的生理、病理机制等,与“肾精”的生成及其在机体的生长、发育、衰老、疾病等过程中发挥的作用有着诸多相似之处,中医学“肾精”的主要功能几乎都能从m6A修饰中得到体现。

3.1 m6A修饰的来源与肾精相类似 肾中之精是先天之精和后天之精相结合的产物,先天之精来源于父母的生殖之精,“精合而形始成,此形即精,精即形也”^[2];后天之精来源于饮食,由脾胃受纳腐熟、吸收运化,布

散全身,以滋养先天之精,两者相互依存。先天之精有赖后天之精不断濡养滋润,日益充盛,方能发挥其功效;后天之精又需要先天之精的资助,才能持续摄入化生。m6A修饰也是先后天相结合的产物,其发生于RNA链的腺苷酸上,而RNA是以DNA链为模板转录而成的一条单链,参与了遗传信息的表达。在中医藏相实质研究中,众多学者均提出了染色体是中医之“肾”,而DNA中的遗传信息,即是藏于肾中的“先天之精”^[3-4]。m6A中的甲基则来源于S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)^[5],SAM在细胞内大多数甲基化反应中作为唯一的甲基供体,发挥着重要的作用,利用SAM作为甲基供体,RNA甲基转移酶可使mRNA甲基化。SAM在人体内由甲硫氨酸生成,而甲硫氨酸是人体必需氨基酸,无法自身合成,只能从豆类、鱼、肉等食物中摄取,因此体内SAM水平受到营养摄取和肠道微生物群的影响^[6]。研究表明,饮食中的叶酸经肠道或其他器官吸收后,催化合成5-甲基四氢叶酸,后者作为甲基供体,是产生SAM所必需的。肠道菌群中的乳酸杆菌和双歧杆菌能合成叶酸,促进肠道DNA甲基化和mRNA的m6A修饰,保证肠道正常发育^[7]。“后天之精”来源于食物中的水谷精微,有耐于脾胃的运化腐熟,与SAM来源于食物、有耐于肠道的消化吸收,具有相合之处。由此可见,m6A修饰需要“先天之精”DNA和“后天之精”SAM相结合,与肾精相类似。

3.2 m6A修饰的生理功能与肾精相类似 肾为先天之本,五脏阴阳之根,脏腑气血阴阳的盛衰皆与肾精密切相关。脏腑组织的生长发育、功能维持均有赖于肾精的濡养。m6A修饰是真核RNA中最普遍、丰富和保守的内部协同转录修饰,广泛存在于全身组织细胞中,对于组织、器官的生长发育及结构功能的维持具有重要作用。

3.2.1 主生长发育 中医对于人体生长发育的认识多从之于肾,肾藏精,精化气,散布全身。《素问·上古天真论》载:“女子七岁肾气盛,齿更发长……三七肾气平均,故真牙生而长极,四七筋骨坚,发长极,身体盛壮。”又云:“丈夫八岁肾气实,发长齿更……三八肾气平均,筋骨劲强……四八筋骨隆盛,肌肉满壮。”文中明确指出了肾中精气的充盈,是机体生长发育的基础。在这一点上,肾精和RNA甲基化修饰的功能相类似。m6A修饰在胚胎发育、干细胞更新分化、细胞重

编程等多种细胞生物过程中起着关键作用,随着机体的生长发育和衰老发生动态变化。m6A修饰可以通过调节干细胞中的主要基因来影响干细胞分化,对于哺乳动物胚胎发育过程中干细胞分化起着至关重要的作用^[8],在造血系统、神经系统、脂肪代谢和肌肉发育中也有着重要作用。RNA修饰是高度动态的、可逆的,处于动态平衡的状态,这也与肾精在机体生长发育、生命活动过程中的动态变化相类似。因此,m6A修饰参与了机体的生长发育过程,与肾精的功能相类似。

3.2.2 调节机体的代谢和生理活动 肾精通过肾阴、肾阳的动态平衡、相互制约调节机体的代谢和生理功能。肾阳促进全身之阳,肾阴加强全身之阴,两者互根互用、动态平衡,则“阴平阳秘,精神乃治”。m6A修饰也是一个动态可逆的过程,通过改变信号分子和代谢相关基因的表达,在转录后调控多种生物学过程,极大地影响了全身的新陈代谢。研究表明,m6A脱甲基酶FTO与能量、脂肪和碳水化合物代谢有关。FTO依赖的m6A修饰可以通过肝脏糖异生参与葡萄糖代谢^[9];FTO过表达能促进脂肪生成和脂质沉积,并通过甾体调节元件结合蛋白1c(sterol regulatory element binding protein 1c,SREBP1c)途径抑制脂解,从而促进肝脏中过多脂质的累积^[10]。流行病学调查显示,脂肪组织中FTO mRNA的水平与体质量指数(body mass index,BMI)呈正相关,肥胖者脂肪组织中FTO mRNA水平高于BMI正常者。昼夜节律是人体内重要的生理活动,中医理论强调“天人合一”,人体的阴阳随着昼夜节律而变化,“平旦人气生,日中而阳气隆,日西而阳气已虚”。而RNA m6A修饰也是调节昼夜节律转录-翻译反馈环的重要部分,许多昼夜节律基因在其转录物中都带有甲基化位点,体内的生物钟对甲基化抑制非常敏感^[11];对m6A修饰的抑制可延长昼夜节律周期^[12]。综上所述,m6A修饰参与了机体的代谢和生理功能的调节,与肾精相类似。

3.2.3 生髓主骨 中医理论认为,“肾藏精,精生髓,髓养骨”。骨髓由肾精所化,骨骼的化生、强壮,均依赖于肾精的濡养,骨的强健与否反映出了肾中精气的盛衰,正如《素问·痿论》说:“肾主身之骨髓。”《黄帝内经太素·七邪》言:“肾精主骨。”在成骨过程中,m6A修饰也发挥了和肾精相类似的作用。骨髓间充质干细胞是一类来源于骨髓、脂肪和脐带组织的干细胞,可以分化为成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞,在骨生成

过程中发挥重要作用。m6A甲基转移酶METTL3的表达水平在骨髓间充质干细胞成骨分化过程中显著升高^[13],而METTL3缺失可以抑制成骨细胞的分化^[14]。同时,METTL3缺失还可抑制破骨细胞特异性基因表达,降低丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,MAPK)、核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)和磷脂酰肌醇-3-激酶-蛋白激酶B(phosphatidylinositol-3-kinase-protein kinase B,PI3K-AKT)信号通路中关键因子的磷酸化水平,抑制破骨细胞分化^[15]。

《灵枢·经脉》云:“人始生,先成精,精成而脑髓生,骨为干……”张介宾^[16]在《类经》中解释说:“精藏于肾,肾通于脑,……诸髓皆属于脑,故精成而后脑髓生。”先天之精成形之初就生成了脑髓。“人之记性,皆在脑中”,肾精充足,上输于脑,不断滋养濡润脑髓,对于维持脑的思维、记忆、认知等功能有着重要意义。RNA m6A修饰与肾精相类似,同样参与了神经系统的发育和功能维持。m6A修饰在哺乳动物大脑中丰度最高,可调节突触可塑性,轴突生长、学习和记忆以及压力反应^[17],删除或者过表达m6A甲基化酶会使大脑皮层、海马和小脑发育产生严重缺陷。人类早期全基因组研究表明,FTO在记忆处理中发挥重要作用^[18],FTO介导的mRNA去甲基化可能在记忆形成中起负作用,特定大脑区域的FTO下调可导致小鼠学习能力改变。METTL3可能通过促进神经元早期反应基因的翻译,直接调节海马依赖性记忆巩固^[19]。m6A修饰还在哺乳动物大脑皮质神经发生的时间控制中起着关键作用。METTL3的缺失显著降低了成体神经干细胞中m6A的水平,抑制其增殖,影响成人大脑中新生神经元的成熟^[20]。METTL3和METTL14缺失延长了小鼠胚胎皮质神经发生过程中皮质神经祖细胞的细胞周期进程,并减少了放射状胶质细胞的分化^[21]。

3.2.4 在志为恐 《素问·阴阳应象大论》载:“在脏为肾……在志为恐。”恐惧害怕等情志活动与肾精密切相关,而RNA m6A修饰也与恐惧记忆相关。恐惧刺激下的小鼠,行为训练后内侧前额叶皮层中的m6A水平发生动态变化,特异性敲除FTO可增强小鼠的线索恐惧记忆^[22],而敲除背侧海马的FTO可增强情境恐惧记忆^[23]。

3.2.5 主生殖 先天之精藏于肾,后天之精注于肾,肾通过藏精来促进机体的生殖功能。《素问·上古天

真论》载女子“二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子”;丈夫“二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子”。肾中精气充盈,天癸充足,才能促进生殖器官发育,维持正常的生殖功能。m6A 修饰同样也参与促进机体的生殖功能,在精子发生和动物繁殖中具有重要作用。m6A 修饰可以通过调节睾丸间质细胞的自噬通路来调节睾丸激素的合成^[24]; METTL3 和 METTL14 的联合缺失可以导致精子发生受损^[25]。同时, YTHDC2 介导的 m6A 修饰对于哺乳动物生殖细胞的减数分裂至关重要^[26],而 METTL3 介导的 m6A 修饰是鼠卵母细胞成熟和母合子转换所必需的^[27]。因此,在主生殖这一方面, m6A 修饰与肾精的功能相类似。

3.3 m6A 修饰的病理机制与肾精相类似 在生理上, RNA 甲基化能维持细胞功能、调控基因表达、促进胚胎发育, 发挥了类似肾精的重要作用。在病理上, 肾阴肾阳的偏盛偏衰, 会导致全身阴阳失调, 从而引发多种疾病, 而 m6A 修饰的失衡亦会导致全身多种疾病的发生。

3.3.1 衰老及相关疾病 人体的衰老与肾精关系密切, “肾气盛则寿延, 肾气衰则寿夭”^[28]。《素问·上古天真论》云: “七七任脉虚, 太冲脉衰少……天癸竭, 精少, 肾脏衰, 形体皆极, 则齿发去。”肾为先天之本, 是元阴元阳的根本, 肾精亏虚是衰老的根本原因。肾精不足, 形体官窍、骨骼齿发失养, 在成人则表现为提前衰老。m6A 修饰的失衡也参与了机体衰老的过程。研究发现, 衰老过程中基因组甲基化水平发生改变, 早衰症患者的间充质干细胞的 m6A 修饰水平亦出现下调^[29]。一项针对青年和老年人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 的研究发现, 青年人的 PBMC 中 argonaute 2 蛋白 mRNA 的 m6A 水平增高, m6A 修饰可以通过调节整体微小 RNA (microRNA, miRNA) 合成来促进细胞衰老^[30]。同时, m6A 与氧化应激关系密切, p21 可以通过 m6A 修饰诱导氧化应激, 并调节细胞衰老^[31]。

而与衰老相关的多种疾病, 如动脉粥样硬化、痴呆、骨质疏松、肿瘤等, 都表现出 RNA 甲基化水平的改变。中医认为, 动脉粥样硬化的病理性质是本虚标实, 本虚以五脏虚为主, 而其中肾虚是发病的基础^[32]。多元统计分析也显示, 肾虚型是颈动脉粥样硬化的基本证型^[33]。在颈动脉粥样硬化斑块患者中, 白细胞中的

mRNA 甲基化水平降低, 低密度脂蛋白是降低 m6A 水平和促进斑块形成进程的独立危险因素^[34]。痴呆的发生与肾精不足密切相关^[35], “脑为髓之海”, 肾精亏虚则髓海不足, 脑失所养。最近一项研究表明, 与对照组比较, 阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 小鼠中 METTL3 表达增加, FTO 表达减少^[36]。“肾不生则髓不能满”“骨枯而髓减, 发为骨痿”, 骨质疏松症的病机关键在于肾虚, 肾精不足导致骨髓和气血生化不足, 骨骼失去充养而髓减骨枯^[37]。m6A 修饰不仅参与了骨骼发育, 还调控了骨质疏松的发生发展, 其中 METTL3 和 FTO 参与了脂肪形成分化和成骨分化^[38]。METTL3 在人类骨质疏松症和卵巢切除小鼠模型中下调, 降低了 m6A 修饰水平, 可能是人类和小鼠骨质疏松症的潜在机制之一^[39]。中医学认为, 正气亏损是肿瘤发生的根本原因, 这其中尤以肾虚为本, 肾虚血瘀是恶性肿瘤发生转移的基础, 而肿瘤患者尤其在晚期阶段常可见肾脏阴阳两虚的病机^[40]。研究表明, m6A 水平的异常变化与肿瘤的发生发展密切相关, 包括白血病、肺癌、乳腺癌、宫颈癌、肠癌、肝癌等多种肿瘤均存在 m6A 修饰异常^[41]。RNA 甲基转移酶、脱甲基酶和 m6A 结合蛋白经常在多种器官起源的人类肿瘤组织中上调, 促进癌基因转录和癌蛋白表达, 导致肿瘤细胞增殖、存活, 调控肿瘤起始、进展和转移^[42]。

从这些研究中可以看出, m6A 修饰在病理过程中的作用与肾精相类似, 参与了衰老及多种衰老相关疾病的发生发展。

3.3.2 其他疾病 肾精是肾的物质基础, 肾阴、肾阳是肾精功能的基本体现, 肾阴或肾阳的相对不足是肾虚证的基本病机。m6A 修饰作为最普遍的 RNA 甲基化修饰, 也存在着动态平衡的调控机制, 其平衡异常可导致多种疾病的发生, 如肥胖、糖尿病、脑梗死等。中医传统理论认为肥胖系脾肾阳气虚弱、脏腑功能失调、运化疏泄乏力、脂浊痰湿堆积体内而成, 《丹溪心法》载“肥人多痰饮”^[43], 与脾、肾关系最为密切。《神农本草经》记载有大量“轻身”之品, 如枸杞、人参、杜仲、菟丝子、地黄等, 均有补益肾精的作用。m6A 修饰在脂质积聚和脂肪生成中也发挥了重要作用^[44]。FTO 通过调节肝细胞 m6A 水平来调控脂肪代谢。FTO 过表达增加了小鼠脂肪积累并能够诱导肥胖, 而 FTO 的敲除降低了脂肪质量和肥胖发生率^[45]。糖尿病类似于中医学中的消渴, 《灵枢》云“五脏皆柔弱者, 善病消瘵”

“肾脉微小为消瘵”,强调了糖尿病病机以阴虚为本,其中肾阴虚是发病的根本^[46]。消渴病久则阴阳两虚、肾精不足,正如赵献可^[47]所说:“盖因命门火衰,不能蒸腐水谷……”m6A修饰水平在糖尿病患者中也存在动态变化。2型糖尿病患者m6A水平下降,而FTO、METTL3、METTL14和WTAP表达水平升高^[48]。METTL3是肝脂质和葡萄糖代谢的重要调节剂,METTL3的过表达可促进肝代谢紊乱,加重肝源性糖尿病^[49]。脑梗死属于中医学中风范畴,其病机总属阴阳失调、气血逆乱,病理基础为肝肾阴虚,如叶天士^[50]云:“肾虚液少,肝风内动,为病偏枯。”体内外研究均发现,m6A修饰是心肌、脑和肾缺血再灌注(ischemia/reperfusion,I/R)损伤的重要机制,抑制m6A甲基化可保护器官,减少I/R损伤^[51]。METTL3介导的m6A甲基化能够增加miR-335的生成,进而促进急性缺血性中风早期应激颗粒的形成,并减少神经元损伤和细胞凋亡^[52]。

阴阳失调是中医对疾病病机的一个基本认识,肾阴肾阳是五脏阴阳的根本,肾中精气不足、阴阳失衡可导致多种脏腑病变,是人体各种疾病的基础。m6A修饰是真核生物mRNA中最普遍的RNA甲基化类型,广泛参与mRNA代谢,影响mRNA的稳定、剪接,RNA-蛋白质相互作用和翻译,在调节细胞基本生物过程和多种生理功能的基因表达中起着关键作用,多种疾病中都存在m6A修饰水平及甲基化酶的调节失衡。综上所述,可以说m6A修饰失衡是肾精之阴阳失衡在微观层面的具体表现。

4 展望

如果说肾为先天之本,即与人体DNA类似,那么RNA甲基化与遗传相关,更易受到后天环境、生活方式的影响,与肾中精气更为相似,参与人体各种生命活动,维持机体正常生理功能,是肾脏功能的微观化体现。

已有多项研究指出,补肾中药可以调节机体DNA甲基化水平^[53-54]。如中药五味子的主要有效成分五味子酮通过增强DNA甲基化,提高Aβ1-40损伤的SH-SY5Y细胞活力,改善细胞形态^[55]。何首乌提取液通过调控衰老小鼠脑组织中多种基因的甲基化水平,发挥延缓衰老的作用^[56]。但是目前对于中药干预m6A修饰的研究非常少见,特别是补肾中药对于m6A修饰的影响未见报道。基于m6A修饰与中医肾精在来源、生理、病理机制上均相类似,根据其这种“类肾”属性,

可以推测补肾中药可能是通过调节机体m6A修饰,发挥其治疗作用。在今后的研究中,可以此为切入点,进一步探讨中医肾精理论的微观化本质,为中医药现代化研究提供新的思路和理论支持。

参考文献:

References:

- [1] ZHANG M, ZHAI Y, ZHANG S, et al. Roles of N6-Methyladenosine (m6A) in stem cell fate decisions and early embryonic development in mammals[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:782.
- [2] 李继明. 中医临床必读丛书: 景岳全书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011:54.
LI Jiming. *Chinese Medicine Clinical Must Read Series: Jingyue's Complete Works*[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 2011:54.
- [3] 郑敏麟, 阮诗玮. 中医藏象实质细胞生物学假说之二: “肾”与染色体[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2003, 9(11):60-63.
ZHENG Minlin, RUAN Shiwei. Hypothesis of the cell biology essence of five zang in TCM (II): “Kidney” and chromosome[J]. *Chin J Basic Med Tradit Chin Med*, 2003, 9(11):60-63.
- [4] 雷航, 温泉, 田瑞敏, 等. 细胞之精[J]. *新中医*, 2016, 48(10): 11-13.
LEI Hang, WEN Quan, TIAN Ruimin, et al. Cell essence[J]. *Journal of New Chinese Medicine*, 2016, 48(10):11-13.
- [5] ATDJIAN C, IANNAZZO L, BRAUD E, et al. Synthesis of SAM-adenosine conjugates for the study of m6A-RNA methyltransferases[J]. *Eur J Org Chem*, 2018, 2018(32): 4411-4425.
- [6] KRAUTKRAMER K, KREZNAR J, ROMANO K, et al. Diet-microbiota interactions mediate global epigenetic programming in multiple host tissues[J]. *Mol Cell*, 2016, 64(5):982-992.
- [7] WU J, ZHAO Y, WANG X, et al. Dietary nutrients shape gut microbes and intestinal mucosa via epigenetic modifications[J]. *Cri Rev Food Sci Nutr*, 2020, 10:1-15.
- [8] BATISTA P J, MOLINIE B, WANG J, et al. M6a RNA modification controls cell fate transition in mammalian embryonic stem cells[J]. *Cell Stem Cell*, 2014, 15(6):707-719.
- [9] PORITSANOS N J, PEI S, MIZUNO T M. Relationship between blood glucose levels and hepatic FTO mRNA expression in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 400(4):713-717.
- [10] YANG Z, YU G, 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*, 2021, 1:1-11.
- [11] FUSTIN J M, DOI M, YAMAGUCHI Y, et al. RNA-methylation-dependent RNA processing controls the speed of the circadian clock[J]. *Cell*, 2013, 155(4):793-806.

- [12] GIBO S, KUROSAWA G. Theoretical study on the regulation of circadian rhythms by RNA methylation[J]. *J Theor Biol*, 2020, 490:110140.
- [13] TIAN C, HUANG Y, LI Q, et al. METTL3 regulates osteogenic differentiation and alternative splicing of VEGFA in bone marrow mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(3):551.
- [14] WU Y, XIE L, WANG M, et al. METTL3-mediated m6A RNA methylation regulates the fate of bone marrow mesenchymal stem cells and osteoporosis[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4772.
- [15] LI D, CAI L, MENG R, et al. METTL3 modulates osteoclast differentiation and function by controlling RNA stability and nuclear export[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1660.
- [16] 张景岳.类经[M].天津:天津科学技术出版社, 2016:114. ZHANG Jingyue. *Classified Canon*[M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2016:114.
- [17] JOCELYN W, VICTOR A. The m6A-epitranscriptomic signature in neurobiology: From neurodevelopment to brain plasticity[J]. *J Neurochem*, 2018, 147(2):137-152.
- [18] HO A J, STEIN J L, HUA X, et al. A commonly carried allele of the obesity-related FTO gene is associated with reduced brain volume in the healthy elderly[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(18):8404-8409.
- [19] ZHANG Z, YANG Y G, WANG X J, et al. METTL3-mediated N6-methyladenosine mRNA modification enhances long-term memory consolidation[J]. *Cell Res*, 2018, 28(11): 1050-1061.
- [20] CHEN X, YU C, GUO M, et al. Down-regulation of m6A RNA methylation is involved in dopaminergic neuronal death[J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019, 10(5):2355-2363.
- [21] YOON K J, RINGELING F R, VISSERS C, et al. Temporal control of mammalian cortical neurogenesis by m6a methylation[J]. *Cell*, 2017, 171(4):877-889.
- [22] WIDAGDO J, ZHAO Q Y, KEMPEN M J, et al. Experience-dependent accumulation of N6-methyladenosine in the prefrontal cortex is associated with memory processes in mice[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(25):6771-6777.
- [23] WALTERS B J, MERCALDO V, GILLON C J, et al. The role of the RNA demethylase FTO (fat mass and obesity-associated) and mRNA methylation in hippocampal memory formation[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(7):1502-1510.
- [24] CHEN Y, WANG J, XU D, et al. M6a mRNA methylation regulates testosterone synthesis through modulating autophagy in Leydig cells[J]. *Autophagy*, 2020, 17(2):457-475.
- [25] LIN Z, HSU P J, XING X, et al. METTL3-/METTL4-mediated mRNA N6-methyladenosine modulates murine spermatogenesis[J]. *Cell Res*, 2017, 27(10):1216-1230.
- [26] WOJTAS M N, PANDEY R R, MENDEL M, et al. Regulation of m(6)A transcripts by the 3'→5' RNA helicase YTHDC2 is essential for a successful meiotic program in the mammalian germline[J]. *Mol Cell*, 2017, 68(2):374-387.
- [27] SUI X, HU Y, REN C, et al. METTL3-mediated m6A is required for murine oocyte maturation and maternal-to-zygotic transition[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(1):1-14.
- [28] 虞抟.医学正传[M].北京:人民卫生出版社, 1965:9. YU Tuan. *The Orthodox Tradition of Medicine*[M]. Beijing: People's Health Publishing House, 1965:9.
- [29] WU Z, SHI Y, LU M, et al. METTL3 counteracts premature aging via m6A-dependent stabilization of MIS12 mRNA[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(19):11083-11096.
- [30] FAZI F, FATICA A. Interplay between N6-Methyladenosine (m6A) and non-coding RNAs in cell development and cancer[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2019, 7:116.
- [31] LI Q, LI X, TANG H, et al. NSUN2-mediated m5C methylation and METTL3/METTL14-mediated m6A methylation cooperatively enhance p21 translation[J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(9):2587-2598.
- [32] 徐吉敏, 马青, 秦雪梅, 等.从五脏相关探讨动脉粥样硬化的病因病机[J].光明中医, 2020, 35(2):170-172. XU Jimin, MA Qing, QIN Xuemei, et al. Discussion on the etiology and pathogenesis of atherosclerosis from the correlation of five zang organs[J]. *Guangming J Chin Med*, 2020, 35(2):170-172.
- [33] 杜文婷, 顾耘, 徐辉, 等.基于多元统计学方法对颈动脉粥样硬化中医证候的初步研究[J].辽宁中医杂志, 2014, 41(9):1859-1861. DU Wenting, GU Yun, XU Hui, et al. Preliminary research on patterns of TCM of carotid atherosclerosis based on multivariate statistics analysis[J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2014, 41(9):1859-1861.
- [34] WU L, PEI Y, ZHU Y, et al. Association of N6-methyladenine DNA with plaque progression in atherosclerosis via myocardial infarction-associated transcripts[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(12):909.
- [35] 胡梅芳.老年性痴呆从肾虚痰瘀论治[J].浙江中医药大学学报, 2009, 33(3):375-376. HU Meifang. Treat senile dementia from kidney deficiency and sputum stasis[J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2009, 33(3):375-376.
- [36] HAN M, LIU Z, XU Y, et al. Abnormality of m6A mRNA methylation is involved in Alzheimer's Disease[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:98.
- [37] 赵治友, 郭亚军.骨质疏松症的中医辨证思路与治法研究[J].浙江中医药大学学报, 2007, 31(3):275-276. ZHAO Zhiyou, WU Yajun. Research on TCM syndrome differentiation and treatment of osteoporosis[J]. *J Zhejiang Chin Med Univ*, 2007, 31(3):275-276.
- [38] CHEN X, HUA W, HUANG X, et al. Regulatory role of RNA N6-methyladenosine modification in bone biology

- and osteoporosis[J]. *Front Endocrinol*,2020,10:911.
- [39] YAN G, YUAN Y, HE M, et al. M6a methylation of precursor-miR-320/RUNX2 controls osteogenic potential of bone marrow-derived mesenchymal stem cells[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*,2020,19:421-436.
- [40] 肖冲,郑川,祝捷,等.试论肾虚血瘀是恶性肿瘤转移的基本病机[J].*山西中医*,2016,32(12):1-2,5.
XIAO Chong, ZHENG Chuan, ZHU Jie, et al. Discussion on basic pathogenesis of malignant tumor metastasis from kidney deficiency and blood stasis[J]. *Shanxi J Tradit Chin Med*,2016,32(12):1-2,5.
- [41] ZHAO W, QI X, LIU L, et al. Epigenetic regulation of m6A modifications in human cancer[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*,2020,19:405-412.
- [42] LAN Q, LIU P Y, HAASE J, et al. The critical role of RNA m6A methylation in cancer[J]. *Cancer Res*,2019,79(7):1285-1292.
- [43] 朱丹溪.丹溪心法[M].上海:上海科学技术出版社,1959:235.
ZHU Danxi. *Danxi's Mastery of Medicine*[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press,1959:235.
- [44] WU J, FRAZIER K, ZHANG J, et al. Emerging role of m6A RNA methylation in nutritional physiology and metabolism[J]. *Obes Rev*,2020,21(1):e12942.
- [45] CHURCH C, MOIR L, MCMURRAY F, et al. Overexpression of FTO leads to increased food intake and results in obesity[J]. *Nat Genet*,2010,42(12):1086-1092.
- [46] 许建梅,宋芊,靳冰,等.高普教授从肾论治老年糖尿病[J].*中医药学报*,2015,43(1):89-91.
XU Jianmei, SONG Qian, JIN Bing, et al. Professor GAO Pu's treatment of senile diabetes from the kidney[J]. *Acta Chin Med Pharm*,2015,43(1):89-91.
- [47] 赵献可.医贯[M].北京:学苑出版社,1996:112.
ZHAO Xianke. *Key Link of Medicine*[M]. Beijing: Academy Press,1996:112.
- [48] YANG Y, SHEN F, HUANG W, et al. Glucose is involved in the dynamic regulation of m6A in patients with type 2 diabetes[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2019,104(3):665-673.
- [49] LI Y, ZHANG Q, CUI G, et al. M6a regulates liver metabolic disorders and hepatogenous diabetes[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*,2020,18(4):371-383.
- [50] 叶天士.临证指南医案[M].北京:华夏出版社,1995:21.
YE Tianshi. *Clinic Guideline of Medical Records*[M]. Beijing: Huaxia Publishing House,1995:21.
- [51] YAO W, HAN X, GE M, et al. N6-methyladenosine (m6A) methylation in ischemia-reperfusion injury[J]. *Cell Death Dis*,2020,11(6):478.
- [52] SI W, LI Y, YE S, et al. Methyltransferase 3 mediated miRNA m6A methylation promotes stress granule formation in the early stage of acute ischemic stroke[J]. *Front Mol Neurosci*,2020,13:103.
- [53] 孙文熙,刘海全,温俊茂,等.基于表观遗传探讨中医药防治肾虚型骨质疏松症研究现状[J].*时珍国医国药*,2020,31(5):1209-1211.
SUN Wenxi, LIU Haiquan, WEN Junmao, et al. Research status of TCM in prevention and treatment of osteoporosis of kidney deficiency syndrome based on epigenetics[J]. *Shizhen Tradit Chin Med Pharm*,2020,31(5):1209-1211.
- [54] 庞云瑞.何首乌饮调控大鼠间质细胞衰老的甲基化机制[D].保定:河北大学,2019:52.
PANG Yunrui. Methylation mechanisms of Heshouwuyin in regulating leydig cells senescence in rats[D]. Baoding: Hebei University,2019:52.
- [55] ZHANG M, HUO D S, CAI Z P, et al. The effect of schizandrol A-induced DNA methylation on SH-SY5YAB 1-40 altered neuronal cell line: A potential use in Alzheimer's disease[J]. *J Toxicol Environ Health A*,2015,78(21-22):1321-1327.
- [56] 邹佳益,杨江权,徐林,等.何首乌提取液对衰老小鼠脑组织 DNA 甲基化和基因转录的影响[J].*第三军医大学学报*,2020,42(1):9-17.
ZOU Jiayi, YANG Jiangquan, XU Lin, et al. Effects of *Polygonum multiflorum* extract on DNA methylation and gene transcription in brain tissue of aging mice[J]. *J Third Mil Med Univ*,2020,42(1):9-17.

(收稿日期:2021-07-31)