

m⁶A RNA甲基化在免疫调控中的研究进展

颜福伟¹ 段永忠^{2*} 张秀峰^{1*}

¹昆明医科大学法学院, 昆明 650500;

²云南省跨境传染病防控与新药创制重点实验室, 昆明医科大学公共卫生学院, 昆明 650500)

摘要 N⁶-甲基腺苷(m⁶A)是真核生物 mRNA 中最普遍的表观转录修饰, 通过动态可逆的甲基化调控 RNA 剪接、转运、稳定性和翻译效率。m⁶A 修饰系统由三类关键蛋白: 写入酶(writers, 如 METTL3、METTL14、WTAP)、擦除酶(erasers, 如 FTO、ALKBH5)和阅读蛋白(readers, 如 YTHDF、YTHDC 家族)组成, 这三种酶共同构成精密的表观调控网络。在免疫调控中, m⁶A 通过其动态可逆特性, 成为免疫细胞发育和功能活化的关键开关。m⁶A 通过调控 Toll 样受体 (TLR)、维甲酸诱导基因 I (RIG-I) 等固有免疫通路和 T/B 细胞活化等适应性免疫应答, 在多种免疫相关疾病中发挥核心作用: 在肿瘤微环境中调控 PD-1-CXCL1-CXCR2 免疫检查点表达; 在自身免疫病中导致淋巴细胞异常活化和细胞因子分泌失调; 在 HIV/HBV 感染中中介病毒免疫逃逸; 在炎症性疾病中通过 NF-κB-MAPK 等通路调控炎症反应。该综述系统阐述 m⁶A 在免疫调控中的分子机制和临床意义, 旨在为开发基于 m⁶A 的精准免疫治疗提供新思路, 推动表观转录组学在疾病诊治中的应用。

关键词 m⁶A RNA 甲基化; 先天免疫; 适应性免疫; 肿瘤微环境; 自身免疫病; 病毒感染; 炎症性疾病

Research Progress on m⁶A RNA Methylation in Immune Regulation

YAN Fuwei¹, DUAN Yongzhong^{2*}, ZHANG Xiufeng^{1*}

¹School of Forensic Medicine, Kunming Medical University, Kunming 650500, China; ²Yunnan Provincial Key Laboratory of Cross-Border Infectious Diseases Control & Drug Innovation, School of Public Health, Kunming Medical University, Kunming 650500, China)

Abstract m⁶A (N⁶-methyladenosine) is the most prevalent epitranscriptomic modification in eukaryotic mRNA, dynamically and reversibly regulating RNA splicing, transport, stability, and translation efficiency. The m⁶A modification system consists of three key proteins: methyltransferases (“writers”, e.g., METTL3, METTL14, WTAP), demethylases (“erasers”, e.g., FTO, ALKBH5), and recognition proteins (“readers”, e.g., YTHDF, YTHDC family). These three enzymes collectively forming a sophisticated epitranscriptomic regulatory network. In immune regulation, m⁶A serves as a critical switch for immune cell development and functional activation due to its dynamic reversibility. It plays a central role in various immune-related diseases by modulating innate immune pathways (e.g., TLR, RIG-I) and adaptive immune responses (e.g., T/B cell activation). Specifically, m⁶A regulates immune checkpoint (e.g., PD-1-CXCL1-CXCR2) expression in the tumor microenvironment, contributes to abnormal lymphocyte activation and cytokine dysregulation in autoimmune diseases, mediates viral immune evasion in HIV/HBV infections, and controls inflammatory responses via pathways such as NF-κB-MAPK in inflammatory diseases. This review systematically elucidates the molecular mechanisms and clinical significance of m⁶A in immune regulation, aiming to provide novel insights for developing m⁶A-based precision immunotherapies and advancing the application of epitranscriptomics in disease diagnosis and treatment.

收稿日期: 2026-03-11

接受日期: 2026-05-08

云南省科学技术厅-昆明医科大学基础研究联合专项基金(批准号: 202501AY070001-138)和国家自然科学基金(批准号: 81860258)资助的课题

*通信作者。E-mail: duanyongzhong@kmmu.edu.cn; xiuzheng1203@163.com

Received: March 11, 2026

Accepted: May 8, 2026

This work was supported by the Joint Basic Research Project of Yunnan Provincial Department of Science and Technology & Kunming Medical University (Grant No.202501AY070001-138) and the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81860258)

*Corresponding authors. E-mail: duanyongzhong@kmmu.edu.cn; xiuzheng1203@163.com

Keywords m⁶A RNA methylation; innate immunity; adaptive immunity; tumor microenvironment; auto-immune diseases; viral infections; inflammatory diseases

表观转录组学(epitranscriptomics)是研究RNA化学修饰及其功能调控分子机制的学科。近年研究表明,这类修饰在基因表达调控中具有重要作用,其异常与多种病理过程(包括恶性肿瘤、免疫紊乱及神经系统疾病等)密切相关^[1]。目前,学者们已在酵母、植物、果蝇、病毒及哺乳动物等不同物种中鉴定出100余种RNA修饰类型,其中N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)作为腺嘌呤第六位氮原子的甲基化修饰,是真核生物mRNA中最丰富的内部修饰之一^[2]。m⁶A修饰最早于1974年在真核生物mRNA中被鉴定,后续研究证实其不仅存在于编码RNA,还广泛分布于非编码RNA,如tRNA、rRNA、小核RNA(small nuclear RNA, snRNA)、microRNA前体(pre-miRNA)及长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)等^[3]中,表明其在转录后调控中具有广泛的功能多样性。

免疫系统通过免疫防御、免疫稳态及免疫监视三大核心功能维持宿主健康,其精确调控依赖于对外源病原体和异常细胞的识别与清除,同时免疫系统通过复杂的自我调节机制维持免疫平衡。m⁶A修饰已被证实可在转录后水平广泛调控免疫细胞的发育与功能,包括决定造血干细胞(hematopoietic stem cell, HSC)的自我更新与分化命运,以及调控树突状细胞(dendritic cell, DC)的成熟、抗原呈递和天然免疫应答启动过程。此外,m⁶A修饰在肿瘤免疫逃逸及免疫失调性疾病中发挥关键作用,提示其可能成为肿瘤微环境中细胞间互作的新型调控枢纽^[4]。深入解析m⁶A介导的免疫调控网络,将有助于揭示其在人类疾病发生发展中的分子机制。

本文系统综述m⁶A甲基化修饰的调控机制及其在免疫应答中的生物学功能,并聚焦于m⁶A RNA甲基化在肿瘤免疫逃逸、自身免疫病、病毒感染、炎症反应发病机制中的最新研究进展。我们特别探讨m⁶A修饰相关蛋白[如写入酶(writers)、擦除酶(erasers)及阅读蛋白(readers)]作为潜在治疗靶点的可行性,旨在为临床防治提供可靠的理论依据和转化医学策略。尽管m⁶A修饰在基础生物学过程中的作用已较明确,但其在特定生理病理过程(如免疫调控)中的具体机制仍未被完全阐明,这也是当前研究的热点与前沿。

1 m⁶A甲基化修饰系统

m⁶A是指在腺嘌呤(A)碱基的第六位氮原子上共价连接一个甲基基团(-CH₃)的化学修饰。这种修饰并非随机分布,而是高度富集于mRNA终止密码子附近的3'非翻译区(3' untranslated region, 3'UTR)和长内部外显子区,其核心识别序列为RRACH(R=G或A, H=A、C或U)。m⁶A的发现最早可追溯至20世纪70年代,但由于技术限制,其在长达50年的时间里被视为一种静态、稀有的修饰。真正的革命性突破发生在2012年,随着m⁶A特异性抗体结合的高通量测序技术(MeRIP-seq/m⁶A-seq)的开发,科学家们首次绘制了全转录组的m⁶A甲基化图谱,揭示了其广泛的分布和动态特性^[5]。近年来m⁶A研究进入快速发展阶段,其功能被迅速拓展至几乎所有的生理与病理过程。m⁶A已被证实可在RNA剪接、核输出、稳定性维持及翻译调控等多个环节发挥重要作用,作为真核生物mRNA中最具代表性的表观遗传修饰,m⁶A的动态调控涉及三类关键功能蛋白^[6]。写入酶负责催化甲基化修饰,写入酶样蛋白3(methyltransferase-like protein 3, METTL3)-写入酶样蛋白14(methyltransferase-like protein 14, METTL14)构成核心催化复合体,WTAP等辅助蛋白参与调控其定位与活性。擦除酶如FTO和alkB同源蛋白5(alkB homolog 5, RNA demethylase, ALKBH5)介导RNA上m⁶A修饰的可逆性去除,而阅读蛋白则通过特异性结合m⁶A位点触发下游调控。这种精密的调控网络使m⁶A修饰在转录后调控中发挥核心作用,m⁶A异常与多种疾病密切相关。与主要在转录水平发挥作用的DNA甲基化、组蛋白甲基化等传统表观遗传修饰不同,m⁶A修饰主要作用于RNA代谢的多个环节,通过影响蛋白质的合成效率来调控细胞表型,具有响应迅速、调控灵活的特点。因此,m⁶A RNA甲基化提供了一种独特的基因表达调控模式,它绕过了耗时的转录重编程过程,使细胞能够迅速应对诸如神经元活动与能量代谢等动态生理过程的变化。

1.1 写入酶

m⁶A RNA甲基化修饰的核心催化单元由METTL3-METTL14异二聚体构成。结构生物学研究表明,METTL3具有典型的写入酶活性,而METTL14虽然

无完整的催化活性,但对复合物功能及底物识别至关重要,其RNA结合结构域为底物识别提供了必要的分子支架^[7]。这一核心复合物与多个调控蛋白协同作用,形成高度有序的层级化组装体系。Wilms瘤1关联蛋白(Wilms tumor 1-associating protein, WTAP)通过其C-端结构域与METTL3-METTL14特异性结合,将该复合物定向招募至核斑区域,显著增强其对RNA底物的亲和力^[8]。

病毒样m⁶A甲基转移酶关联蛋白(vir like m⁶A methyltransferase associated, VIRMA/KIAA1429)通过其特征性CCCH锌指结构域引导m⁶A甲基转移酶复合物在3'UTR区域的精确定位,这一特性解释了m⁶A修饰在转录本上的区域分布偏好。RNA结合基序蛋白15/15B(RNA-binding motif protein 15/15B, RBM15/15B)能够识别X染色体特异的RNA序列,介导XIST(X-inactive specific transcript)等非编码RNA的特异性m⁶A修饰。此外,写入酶样蛋白16(methyltransferase-like protein 16, METTL16)作为独立的写入酶,可催化U6 snRNA的m⁶A修饰,并通过调控甲硫氨酸腺苷转移酶2A(methionine adenosyltransferase 2A, MAT2A) mRNA的剪接参与细胞内SAM(S-adenosylmethionine)代谢调控^[9]。

此外,ZCCHC4是一种新发现的m⁶A RNA写入酶,属于含CCHC型锌指结构域的蛋白质家族。与众所周知的细胞核内写入酶复合物(如METTL3-METTL14)不同,ZCCHC4具有独特的定位与底物特异性:主要定位于核仁,并特异性催化28S rRNA上一个高度保守的腺苷(A4220位点)发生m⁶A甲基化修饰。这一发现将m⁶A修饰的范围从mRNA显著扩展至占细胞RNA总量80%以上的rRNA,揭示了表观转录组调控的新维度。在功能上,ZCCHC4介导的28S rRNA m⁶A修饰不直接影响RNA的稳定性或翻译,而是通过调控核糖体的生物发生和成熟来发挥作用。该修饰对于核糖体大亚基的正确组装至关重要,其缺失会导致核糖体组装缺陷,进而影响核糖体的整体翻译效率和保真度。在病理层面,ZCCHC4在多种恶性肿瘤[如肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)、结肠直肠癌(colorectal cancer, CRC)、乳腺癌]中频繁高表达,其通过增强核糖体功能,促进癌细胞的快速增殖、肿瘤生长和转移,因此被视为一个潜在的致癌基因和极具价值的抗癌治疗靶点^[10]。

1.2 擦除酶

m⁶A修饰的动态可逆性由擦除酶脂肪质量与肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和ALKBH5精密调控^[11]。研究表明,FTO不仅可以去除mRNA上的m⁶A及m⁶Am修饰,进而调控RNA的稳定性与翻译效率,还能通过影响RNA聚合酶II的延伸速率直接参与基因转录过程的调控^[12]。在特定病理条件下,FTO通过降低关键转录本的m⁶A修饰水平,显著延长其半衰期,进而影响细胞命运^[13]。ALKBH5则通过去除应激颗粒中特定转录本的m⁶A修饰,维持干细胞的自我更新能力。在肿瘤微环境中,ALKBH5通过稳定特定mRNA的表达水平,促进肿瘤细胞的侵袭转移^[14]。荧光标记技术证实,ALKBH5以核定位为主,FTO则在细胞核和细胞质中均有分布,这两种酶的具体定位可能因细胞状态、组织类型等因素而有所差异,这种亚细胞定位差异表明了擦除酶功能的时空特异性。

1.3 阅读蛋白

m⁶A阅读蛋白通过特异性识别修饰位点调控RNA代谢。结构生物学研究揭示了YTH结构域家族蛋白2(YTH domain family protein 2, YTHDF2)通过招募CCR4-NOT去腺苷酸化复合物促进靶mRNA的降解,从而调控RNA稳定性,阐明了其通过相分离机制形成mRNA质量监控系统的分子基础^[15]。YTH结构域包含蛋白1(YTH domain-containing protein 1, YTHDC1)通过选择性招募剪接调控因子,调节外显子包容性剪接过程,同时通过维持逆转录转座子的m⁶A修饰水平参与基因组稳定性调控。胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein, IGF2BP)家族作为m⁶A阅读蛋白,主要通过其KH结构域识别m⁶A修饰,进而促进靶RNA的稳定性,稳定特定癌基因的mRNA表达水平。异质核核糖核蛋白A2/B1(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1, HNRNPA2B1)通过调控病毒RNA的m⁶A修饰模式影响宿主免疫应答过程。单分子成像技术证实,在细胞应激条件下,YTHDF蛋白(YTH domain family proteins)通过液-液相分离形成动态的翻译调控凝聚体,这一发现为理解m⁶A介导的应激响应机制提供了直接证据。

异质核核糖核蛋白C(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein C, HNRNPC)是HNRNP家族中含量丰富且具有核心功能的成员,其主要由两个高度同源的亚型C1和C2组成。与其他蛋白不同,HNRNPC

的独特之处在于其经典功能是作为RNA结合蛋白,特异性识别并结合尿嘧啶富集序列,但它同时也是一种重要的m⁶A阅读蛋白。其作用机制非常独特:在RNA上的腺苷形成m⁶A修饰后,修饰位点本身无法直接结合HNRNPC,而是会改变RNA的局部二级结构,使得原本被隐藏的HNRNPC高亲和力结合位点(该位点富含尿苷)暴露出来,这一过程被称为“m⁶A开关”。通过这一机制,HNRNPC被间接招募至m⁶A修饰位点,进而深刻影响RNA的代谢命运,包括调控前体mRNA的可变剪接、维持mRNA的稳定性以及介导其从细胞核到细胞质的转运^[16]。

富含脯氨酸卷曲螺旋蛋白2A(proline-rich and coiled-coil-containing protein 2A, PRRC2A)是一种新近被鉴定的m⁶A阅读蛋白,在调控mRNA稳定性方面扮演关键角色。与经典的含YTH结构域的阅读蛋白不同,PRRC2A通过其PWI结构域和卷曲螺旋结构域特异性识别并结合m⁶A修饰位点,展现出独特的结合特性。该蛋白广泛表达于各类组织,在免疫器官与神经系统中呈高表达状态,其核心功能是通过结合靶标mRNA的m⁶A修饰位点来维持mRNA稳定性,防止其被降解。在淋巴细胞发育和T细胞活化过程中,PRRC2A通过稳定编码关键信号分子[如信号转导及转录激活蛋白5(signal transducer and activator of transcription 5, STAT5)和白细胞介素7受体(interleukin 7 receptor, IL7R)等]的mRNA,确保免疫细胞的正常分化和功能发挥。在肿瘤生物学中,PRRC2A被证实是一个重要的致癌基因,在胶质母细胞瘤、CRC等多种恶性肿瘤中异常高表达。其促癌机制主要是通过m⁶A依赖性方式稳定一系列促癌转录本[如MYC原癌基因(MYC proto-oncogene, MYC)、表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)、酪蛋白激酶1ε(casein kinase 1 epsilon, CK1ε)等],同时激活Wnt和Hippo等关键信号通路,进而促进肿瘤细胞的增殖、干性维持和治疗抵抗^[17]。值得注意的是,PRRC2A的缺失可显著抑制肿瘤生长并增强化疗敏感性,这使其成为极具潜力的抗癌治疗靶点。

真核翻译起始因子3亚基A(eukaryotic translation initiation factor 3 subunit A, eIF3a)是eIF3翻译起始复合物中最大的核心亚基,在蛋白质合成的起始阶段扮演至关重要的调控角色。与仅参与基础翻译机制的其他亚基不同,eIF3a展现出卓越的选择性翻译调控功能,它能特异性识别一类具有复杂5'端非翻译区的

mRNA,并通过调控核糖体43S前起始复合物的组装与招募,来决定这些特定mRNA的翻译效率。在细胞应激、DNA损伤修复及细胞周期调控中,eIF3a通过选择性上调或下调特定蛋白质组的合成,精细调控细胞命运。在肿瘤生物学中,eIF3a的表达异常与多种癌症的发生发展密切相关,其作用具有环境依赖性:在部分癌种中作为癌基因,通过增强细胞周期蛋白、生长因子等的翻译来促进肿瘤增殖和转移;而在另一些情境下则表现出抑癌特性,通过抑制致癌蛋白的合成来限制肿瘤进展^[18]。此外,近年研究发现eIF3a还参与m⁶A介导的翻译调控网络,能够识别特定m⁶A修饰的mRNA并影响其翻译效率^[19],这为理解表观转录组学与蛋白质合成之间的关联提供了新视角。

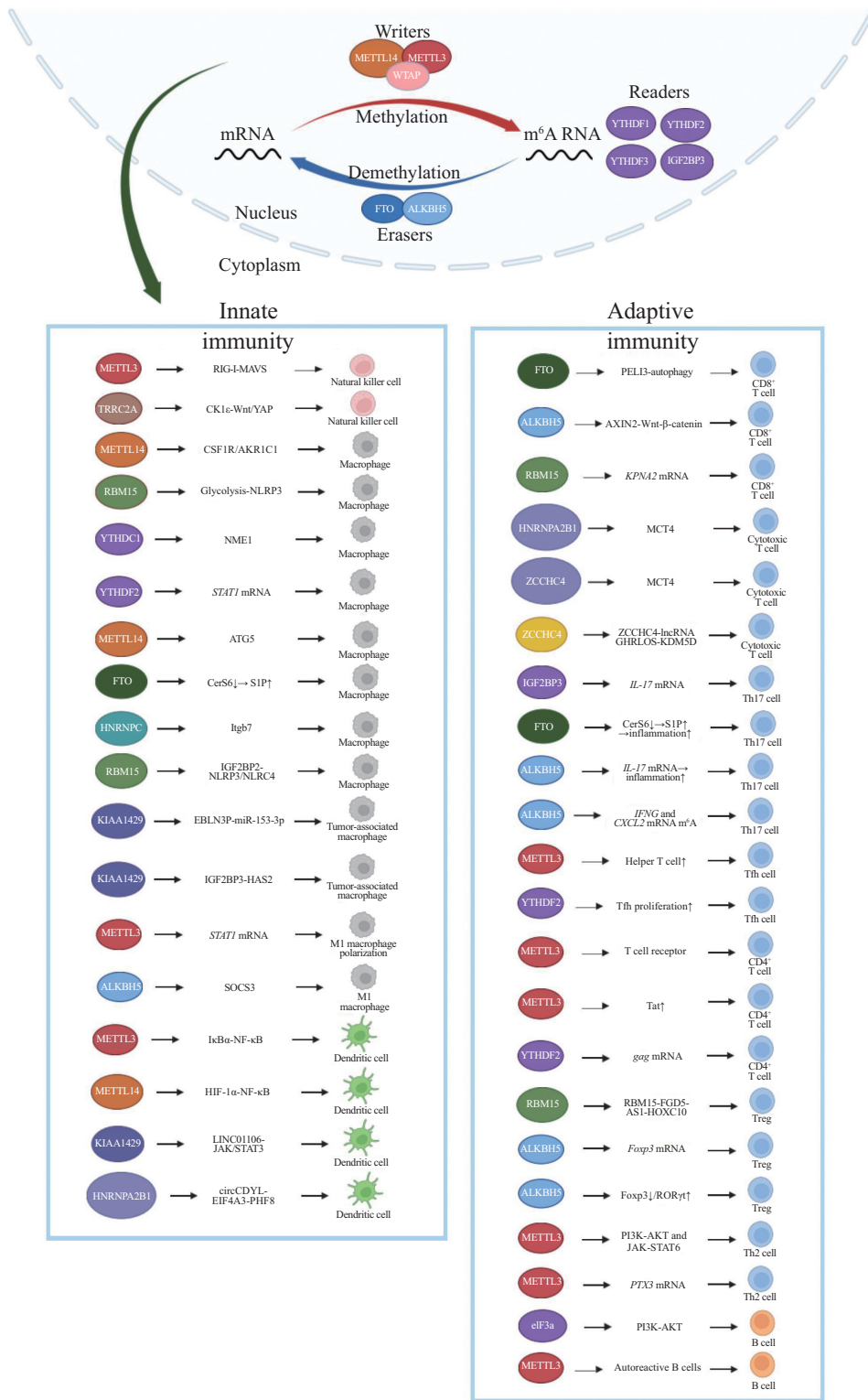
2 m⁶A甲基化在免疫系统中的调控机制与功能

在分子机制上,m⁶A修饰主要富集于mRNA的终止密码子邻近区及3'UTR,通过影响RNA的稳定性、剪接、出核转运和翻译效率等调控基因表达。免疫系统通过多种类型免疫细胞的协同作用来应对外部刺激和内部稳态变化,而m⁶A甲基化已被证明在感染、自身免疫病和癌症等多种免疫相关疾病的发病机制中发挥重要作用(图1)。特别值得注意的是,m⁶A修饰表现出高度的细胞类型特异性,在不同免疫细胞中呈现出差异化的调控模式,这为理解免疫系统的精确调控提供了新的视角(表1)。

2.1 m⁶A在先天免疫系统中的调控机制

先天免疫是宿主抵抗病原体入侵的第一道防线,其反应速度与强度至关重要。m⁶A修饰通过调控包括巨噬细胞、DC和自然杀伤(natural killer, NK)细胞在内的关键固有免疫细胞,实现了对先天免疫反应的精准“微调”。

在巨噬细胞的极化与功能调控中,m⁶A的核心作用尤为突出。写入酶METTL3通过m⁶A修饰参与调控巨噬细胞M1/M2极化。一方面,METTL3能够通过增强STAT1 mRNA的稳定性与提高其翻译效率,强力驱动M1型巨噬细胞的极化,进而促进促炎因子的产生^[20];另一方面,在肿瘤微环境这一特殊的免疫场景中,巨噬细胞中METTL4的缺失会通过激活ERK通路,进而增强NF-κB和STAT3的活性,这种m⁶A依赖的调控机制反而促进了具有促肿瘤功能的M2样肿瘤相关巨噬细胞的富集,从而加速了肿瘤的生长与



图示展示了由写入酶(writers)、擦除酶(erasers)和阅读蛋白(readers)共同构成的m⁶A修饰动态调控网络,及其在先天免疫(涉及巨噬细胞、树突状细胞、NK细胞等)、适应性免疫(涉及T细胞、B细胞等)、炎症反应及相关疾病(如代谢、病毒感染、肿瘤等)中的核心作用。关键信号通路包括RIG-I-MAVS、HIF-1α-NF-κB、PI3K-AKT、Wnt-β-catenin等。↑:表达上调,↓:表达下调。

This schematic illustrates the dynamic regulatory network of m⁶A modification, constituted by writers, erasers, and readers, and its central roles in innate immunity (involving macrophages, dendritic cells, NK cells, etc.), adaptive immunity (involving T cells, B cells, etc.), inflammatory responses, and related diseases (such as metabolism, viral infection, and cancer). Key signaling pathways include RIG-I-MAVS, HIF-1α-NF-κB, PI3K-AKT, and Wnt-β-catenin. ↑: upregulation; ↓: downregulation.

图1 m⁶A RNA甲基化在四大类疾病中内在作用机制的示意图总结

Fig.1 Schematic summary of the underlying mechanisms of m⁶A RNA methylation in four major disease categories

转移^[21]。这揭示了m⁶A调控的高度情境依赖性:在同一细胞类型中,不同的m⁶A修饰酶可通过不同的下游靶标和信号通路,引发截然相反的免疫效应。

DC作为连接先天免疫与适应性免疫的“桥梁”,其抗原提呈能力同样受到m⁶A的严格调控。METTL3介导的m⁶A修饰能够通过上调CD40、CD80等共刺激分子的表达,促进DC的成熟,从而更有效地激活初始T细胞,启动适应性免疫应答。然而,m⁶A阅读蛋白YTHDF1却在此过程中扮演了一个“刹车”角色。YTHDF1可识别编码溶酶体蛋白酶的mRNA,并促进其翻译过程,这间接加速了抗原肽的降解,从而负向调控了DC的交叉抗原提呈作用,导致了抗肿瘤免疫反应的抑制。这一发现也提示,靶向抑制YTHDF1可能是一种增强癌症免疫治疗效果的有效策略。

对于执行细胞杀伤功能的NK细胞,m⁶A同样至关重要。METTL3的表达水平与NK细胞中穿孔素、颗粒酶等效应分子的含量呈正相关。在METTL3缺失的情况下,NK细胞的抗肿瘤和抗病毒功能会严重受损,导致体内肿瘤进展加速,这凸显了m⁶A修饰在维持NK细胞免疫监视功能中的核心地位。

此外,m⁶A还直接调控着先天免疫信号通路的激活。例如,在非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)中,METTL3通过催化维甲酸诱导基因I(retinoic acid-inducible gene I, *RIG-I*) mRNA的m⁶A修饰,意外地抑制了RIG-I-MAVS(mitochondrial antiviral signaling protein)信号通路的活性,从而帮助肿瘤细胞实现了免疫逃逸^[22]。这再次证明,m⁶A对免疫的调控是一个复杂的网络,其最终效应取决于具体的分子环境、细胞类型和病理状态。

2.2 m⁶A对适应性免疫的调控

适应性免疫以其高度的特异性和免疫记忆为特征,其核心是T淋巴细胞和B淋巴细胞。m⁶A修饰通过精细调控淋巴细胞的发育、活化、分化和功能,决定了适应性免疫应答的强度、质量与持续时间。

在T细胞的生命周期中,m⁶A几乎参与了每一个关键步骤。在T细胞活化与分化阶段,m⁶A的动态重塑发挥着决定性作用。擦除酶ALKBH5在T细胞活化过程中特异性上调,通过擦除干扰素 γ (interferon gamma, *IFNG*) mRNA上的m⁶A修饰,增强其稳定性,从而正调控T细胞的功能。这种可逆修饰为T细胞快速转变功能状态提供了分子基础^[23]。更为精细的是,m⁶A通过调控关键转录因子的表达,直接影响T细胞

亚群的分化命运。例如,METTL3催化的m⁶A修饰能够促进T滤泡辅助细胞分化,在维持生发中心反应、保障抗体高效合成中发挥关键作用。而在自身免疫病如系统性红斑狼疮中,CD4⁺ T细胞内METTL3的表达下调会导致T细胞受体信号通路过度激活,并打破Th1/Th17与调节性T细胞(regulatory T cell, Treg)之间的平衡,最终破坏机体免疫耐受,进而诱发自身免疫损伤。

对于B细胞而言,m⁶A修饰呈现出明显的阶段特异性。在发育早期,*METTL14*的缺失会严重阻碍pro-B细胞向pre-B细胞的转变,揭示了m⁶A在B细胞谱系定型中的基础性作用。在进入适应性免疫应答阶段后,生发中心B细胞的命运则强烈依赖于METTL3。METTL3通过调控细胞周期和代谢相关基因的m⁶A修饰,控制生发中心B细胞(germinal center B cell, GCB)的增殖和抗体类别转换,从而影响体液免疫的强度与质量。在病理状态下,m⁶A的失调直接驱动B细胞恶性肿瘤的发生,例如在弥漫性大B细胞淋巴瘤中,METTL3通过调节色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)的甲基化水平来促进肿瘤进展。此外,在系统性红斑狼疮中,B细胞自身的异常活化也与m⁶A调控网络失常密切相关,这进一步巩固了m⁶A在体液免疫调控中的核心地位。

3 m⁶A RNA修饰调控肿瘤免疫

m⁶A作为真核生物mRNA中最丰富的内部化学修饰,在肿瘤发生发展和免疫调控过程中发挥着多层次的作用。m⁶A修饰通过三种核心分子机制显著影响肿瘤免疫微环境的动态平衡和功能状态:(1) 精确调控免疫检查点分子的表达水平;(2) 动态调节各类免疫细胞的功能状态和分化命运;(3) 深刻影响肿瘤抗原的加工、修饰与呈递过程。

3.1 肺癌

近年来,m⁶A修饰及其相关调控因子在肺癌,尤其是NSCLC的发生发展中发挥着关键作用。本节将系统阐述m⁶A甲基转移酶、去甲基酶及结合蛋白在肺癌中的表达特征、生物学功能及分子机制。包括METTL3、METTL14、KIAA1429及RBM15在内的多个m⁶A写入酶在肺癌中异常高表达,通过催化特定靶转录本的m⁶A修饰,调控其稳定性或翻译效率,进而影响肿瘤细胞的增殖、迁移、免疫逃逸及耐药性。与此同时,以FTO为代表的去甲基酶则通

过去去除 m⁶A 修饰, 激活促癌信号通路介导靶向治疗耐药。而 HNRNPA2B1、HNRNPC 等 m⁶A 阅读蛋白则通过识别特定甲基化位点, 调控下游靶基因表达, 重塑肿瘤代谢及免疫微环境。这些研究从不同层面揭示了 m⁶A 修饰在肺癌进展中的多层次调控网络, 为开发基于表观转录组学的肺癌早期诊断标志物及精准治疗靶点提供了重要的理论依据。

m⁶A 写入酶 METTL3 通过催化 m⁶A 甲基化修饰负向调控 RIG-I-MAVS 信号通路——该通路作为先天免疫防御的核心枢纽, 其活化可抑制肿瘤增殖并激活抗肿瘤免疫微环境^[22]。METTL14 表达水平与 NSCLC 分化程度和 M 分期显著相关。METTL14 表达水平与肿瘤细胞分化、M 期进程及临床病理特征显著相关。此外, METTL14 可促进细胞增殖, 诱导细胞死亡, 并增强体外细胞迁移和入侵^[21]。m⁶A 写入酶 KIAA1429 通过调控肿瘤中 lncRNA LINC01106 稳定性促进肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD) 的发生与进展^[24]。RBM15 的乳酸化通过抑制泛素-蛋白酶体途径显著增强其蛋白稳定性, 并促进其与 METTL3 复合物的结合, 从而提升整体 m⁶A 甲基化水平^[25]。

NSCLC 吉非替尼耐药实验证实, m⁶A 擦除酶 FTO 在耐药细胞中显著高表达, 其通过 m⁶A 依赖性方式上调 Pellino E3 泛素蛋白连接酶家族成员 3(Pellino E3 ubiquitin protein ligase family member 3, PELI3) 表达, 进而激活自噬通路。阐明 FTO-m⁶A-PELI3 自噬轴在 NSCLC 靶向治疗耐药中的核心作用, 为克服 EGFR-TKI 耐药提供了新的治疗靶点和联合策略^[26]。

m⁶A 阅读蛋白 HNRNPA2B1 在 NSCLC 中高表达且与不良预后相关。在机制上, HNRNPA2B1 以 m⁶A 依赖性方式增强单羧酸转运蛋白 4(monocarboxylate transporter 4, MCT4) mRNA 稳定性, 促进乳酸外排, 导致肿瘤微环境酸化。这种酸性微环境显著抑制外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 的细胞毒性及细胞因子分泌, 从而促进肿瘤免疫逃逸, 证实靶向 HNRNPA2B1 可逆转免疫抑制^[27]。m⁶A 阅读蛋白 HNRNPC 在 NSCLC 中异常高表达, 通过特异性识别并结合转录因子 AP-2 α (transcription factor AP-2 alpha, TFAP2A) mRNA 的 m⁶A 修饰位点, 增强其 RNA 稳定性并促进蛋白表达。上调的 TFAP2A 进一步激活 Wnt- β -catenin 信号通路中的关键分子 CTNFB1(catenin beta 1), 加快上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition,

EMT) 进程, 最终增强肿瘤细胞的增殖、迁移及侵袭能力^[28]。

3.2 结直肠癌

m⁶A 修饰及其调控网络在 CRC 的恶性进展、免疫微环境重塑及治疗抵抗中扮演着至关重要的角色。本节系统梳理了 m⁶A 甲基转移酶(METTL3、ZCCHC4、KIAA1429、RBM15)、去甲基酶(ALKBH5)及阅读蛋白(YTHDF1、HNRNPA2B1、PRRC2A)在 CRC 中的表达特征与调控机制。这些 m⁶A 调控因子通过催化或识别特定靶基因的甲基化修饰, 调控关键信号通路活性: 一方面, METTL3-YTHDF1 轴通过调控趋化因子表达募集髓系抑制细胞(myeloid-derived suppressor cell, MDSC), 重塑免疫抑制微环境; 另一方面, ALKBH5 通过稳定 *AXIN2*(axis inhibition protein 2) mRNA 激活 Wnt 信号, 而 RBM15、KIAA1429 及 PRRC2A 则分别通过调控 lncRNA 稳定性或癌基因 mRNA 翻译, 促进肿瘤细胞增殖、干性表型形成, 并诱导细胞产生放射耐药。此外, HNRNPA2B1 通过 m⁶A 依赖性方式调控 circRNA 稳定性形成促癌正反馈环路。这些发现从表观转录组层面阐明了 CRC 进展的多维调控机制, 为开发靶向 m⁶A 调控网络的分子诊断标志物及免疫联合治疗策略提供了新思路。

m⁶A 写入酶 KIAA1429 通过 m⁶A 修饰增强 lncRNA EBLN3P(endogenous bornavirus-like nucleoprotein 3 pseudogene) 的稳定性, 而 EBLN3P 作为竞争性内源 RNA 吸附 miR-153-3p, 从而解除 miR-153-3p 对 KIAA1429 的抑制作用, 进而形成增强型调控环路, m⁶A 写入酶 KIAA1429 通过正反馈环路调控 CRC 放射耐药的新机制^[29]。此外, METTL3 缺失可显著减少 MDSC 浸润, 促进 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞活化增殖, 从而抑制肿瘤生长^[30]。ZCCHC4 在 CRC 中通过 ZCCHC4-lncRNA GHRLOS-KDM5D 轴驱动肿瘤发生的机制。ZCCHC4 在 CRC 组织中显著上调, 与不良预后相关^[31]。RBM15 在 CRC 细胞中高表达, 并通过 m⁶A 修饰增强 lncRNA FGD5-AS1(FGD5 antisense RNA 1) 的 RNA 稳定性。稳定的 FGD5-AS1 作为分子支架募集转录因子 Y 盒结合蛋白 1(Y-box binding protein 1, YBX1) 至同源盒 C10(homeobox C10, HOXC10) 启动子区域, 进而激活 HOXC10 转录表达^[32]。

m⁶A 擦除酶 ALKBH5 通过诱导 MDSC 积累、减少 NK 细胞和 CD8⁺ T 细胞数量促进肿瘤发生。ALKBH5 特异性去甲基化 Wnt 通路抑制因子 *AXIN2* mRNA, 阻

断其与IGF2BP1结合导致其降解,进而激活 β -catenin-DKK1信号轴。功能研究表明,靶向干预该通路(抗DKK1抗体或纳米颗粒递送*ALKBH5* siRNA)可显著逆转免疫抑制,增强抗PD-1治疗效果^[33]。

m^6A 阅读蛋白YTHDF1通过 m^6A 依赖性机制促进p65翻译,上调C-X-C基序趋化因子配体1(C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1)表达,进而激活CXCL1-C-X-C基序趋化因子受体2(C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2)轴介导MDSC募集^[34]。HNRNPA2B1与PHD指蛋白8(PHD finger protein 8, PHF8)在CRC中高表达,而circCDYL显著低表达;抑制HNRNPA2B1可有效抑制CRC细胞增殖、迁移和侵袭;HNRNPA2B1通过介导circCDYL的 m^6A 修饰促进其降解,从而解除circCDYL对真核翻译起始因子4A3(eukaryotic translation initiation factor 4A3, EIF4A3)的竞争性结合,导致EIF4A3更多地结合并稳定PHF8 mRNA,最终增强PHF8表达驱动肿瘤恶性进展^[35]。 m^6A 阅读蛋白PRRC2A在CRC中受激活转录因子1(activating transcription factor 1, ATF1)调控而显著高表达,在肠上皮细胞中特异性敲除PRRC2A,能够显著抑制结直肠癌细胞的增殖、迁移并减弱其干性特征,揭示了PRRC2A-CK1 ϵ 轴通过调控双重信号通路介导结直肠癌的恶性进展^[17]。 m^6A 阅读蛋白eIF3a在CRC患者外周血及肿瘤组织中均显著高表达,其表达水平与临床病理特征密切相关。eIF3a通过调控磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)-AKT信号通路中关键分子的磷酸化激活该通路,而使用PI3K特异性抑制剂LY294002可逆转eIF3a的促癌效应^[18]。

3.3 乳腺癌

乳腺癌的发生发展与 m^6A 甲基化修饰的动态平衡失调密切相关,涉及 m^6A 写入酶、擦除酶、阅读蛋白的协同或独立调控。本节重点阐述了 m^6A 关键调控因子在乳腺癌恶性表型、免疫微环境及治疗耐药中的功能机制。YTHDF1作为 m^6A 阅读蛋白,其高表达与乳腺癌不良预后及免疫细胞浸润模式改变显著相关;KIAA1429通过协同HNRNPC或胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白3(insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein 3, IGF2BP3),分别调控TFAP2A-DDR1轴介导的免疫逃逸及透明质酸合成酶2(hyaluronan synthase 2, HAS2)驱动的肿瘤转移;METTL3则通过MALAT1-miR-26b-HMGA2轴促进EMT;而RBM15通过稳定*KPN42* mRNA调控PD-L1表达进而

影响T细胞功能。这些研究系统揭示了 m^6A 修饰在乳腺癌进展中的多层次调控网络,为基于表观转录组学的乳腺癌分子分型及靶向治疗提供了理论依据。

m^6A 写入酶METTL3介导的 m^6A 修饰通过调控MALAT1-miR-26b-HMGA2轴促进乳腺癌EMT进程的分子机制研究发现, METTL3通过 m^6A 修饰上调MALAT1(metastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1)表达, MALAT1通过海绵吸附miR-26b,解除其对HMGA2表达的抑制,最终驱动EMT和肿瘤转移^[36]。 m^6A 写入酶RBM15与KPN42在乳腺癌组织及细胞系中均显著高表达。沉默RBM15可抑制乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭,并通过调节PD-L1表达影响CD8⁺ T细胞功能。在机制上, RBM15通过 m^6A 甲基化修饰增强*KPN42* mRNA稳定性^[37]。 m^6A 写入酶KIAA1429在乳腺癌中呈异常高表达,并出现由细胞核向细胞质的异常分布,其敲低显著抑制肿瘤细胞增殖和转移。KIAA1429-IGF2BP3-HAS2调控轴的激活可促进乳腺癌恶性进展并导致不良预后^[38]。此外, m^6A 写入酶KIAA1429通过修饰TFAP2A mRNA促进其与HNRNPC结合,增强TFAP2A稳定性,进而激活DDR1转录^[39]。

m^6A 阅读蛋白YTHDF1表达与多种免疫细胞浸润显著相关,包括CD4⁺记忆T细胞活化、NK细胞活化及单核/巨噬细胞浸润。值得注意的是, YTHDF1高表达组表现出更高的肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB),且以错义突变和无义突变为主^[40]。HNRNPA2B1通过ALYREF-NXF1复合物选择性介导 m^6A 修饰的干性相关mRNA核输出,增强乳腺癌干细胞(breast cancer stem cell, BCSC)的自我更新能力^[41]。

4 m^6A RNA修饰调控自身免疫病

自身免疫病是由免疫系统功能紊乱导致机体对自身组织产生异常免疫应答的病理状态,其发病机制涉及遗传易感性[如人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)等位基因多态性]、环境触发因素(病毒感染、化学暴露等)、表观遗传修饰异常及免疫耐受缺陷等多因素共同作用,这些因素通过导致自身抗原暴露、免疫调节失衡和效应细胞异常活化,最终引发组织特异性或系统性自身免疫损伤。 m^6A 修饰通过动态调控免疫相关基因的转录本稳定性、剪接模式和翻译效率,在免疫细胞发育、活化和功能调控中发挥关键作用,直接影响T细胞亚群分化Th17/Treg平衡、B细胞抗体产生及固有免疫细胞

(如巨噬细胞)极化状态。基于这些发现, m⁶A修饰系统(包括写入酶、擦除酶和阅读蛋白)已成为极具前景的自身免疫病治疗靶点, 其优势在于可特异性调控致病性免疫细胞亚群、减少传统免疫抑制剂对整体免疫功能的广泛抑制, 并可能实现疾病修饰治疗而非仅症状控制, 相关小分子调节剂的开发正成为转化医学研究的热点方向。

4.1 类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)

RA是一种以免疫稳态失调和慢性滑膜炎为特征的系统性自身免疫疾病, 其发病机制涉及复杂的免疫细胞网络交互作用。RA的病理过程与m⁶A RNA甲基化修饰的异常调控密切相关, 特别是在滑膜微环境下, 免疫细胞(DC、T/B淋巴细胞、巨噬细胞)与间质细胞[如成纤维细胞样滑膜细胞(fibroblast-like synoviocyte, FLS)、成骨细胞]的异常相互作用过程中, m⁶A RNA甲基化修饰及其调控的信号通路发挥着关键作用。值得注意的是, FLS的异常活化与过度增殖是RA最具特征性的病理改变, 这一过程受到m⁶A介导的表观转录组调控。

m⁶A写入酶METTL3作为m⁶A修饰系统的核心催化组分, 在RA免疫调控中呈现组织特异性表达模式。与健康对照相比, 在RA患者PBMC和FLS中METTL3表达显著上调, 这种异常高表达通过双重机制参与疾病发生: (1) 增强DC的抗原提呈能力, 促进T细胞异常活化; (2) 通过I κ B α -NF- κ B信号通路抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症反应^[42]。特别值得注意的是, 甾体皂苷元(sarsasapogenin)作为新型潜在治疗剂, 可通过下调细胞周期相关调控因子(如CDK2/4、CyclinD1/E1)的表达, 抑制NF- κ B信号通路的异常激活, 从而延缓RA病理进程^[43]。此外, METTL3还通过特异性甲基化*STAT1* mRNA的3'UTR区域, 提高其翻译效率, 促进M1型巨噬细胞极化, 这为开展靶向m⁶A调控的精准抗炎治疗提供了新思路^[20]。RA患者滑膜组织中RBM15表达显著下调。体外实验证实RBM15过表达可逆转LPS诱导的巨噬细胞M1极化及糖酵解水平升高。RBM15通过抑制糖酵解关键过程, 进而抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3, NLRP3)炎症小体活化。在胶原诱导性关节炎(collagen-induced arthritis, CIA)小鼠模型中, RBM15过表达可显著缓解关节炎症状、减轻病理损伤及炎症反应。研究表明, RBM15通过调控糖酵解-NLRP3轴

发挥抗炎作用^[44]。

m⁶A阅读蛋白IGF2BP3通过双重机制促进RA进展: 一方面调控细胞周期G₂/M期转换关键因子, 另一方面诱导M1型促炎巨噬细胞极化, 从而协同促进FLS增殖和炎症微环境形成^[45]。分子机制研究表明, RA患者滑膜组织中磷酸酶和张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, *PTEN*) mRNA的m⁶A修饰水平显著降低, 导致其mRNA稳定性下降, 进而解除其对PI3K-AKT-mTOR信号通路的抑制作用, 促进滑膜细胞异常增殖^[46]。这些分子事件最终导致滑膜增生、关节肿胀及功能受限等典型临床症状。

m⁶A修饰相关分子在RA中呈现明显的组织分布异质性。外周血中ALKBH5、FTO和YTHDF2表达下调, 而滑膜组织中则表现为写入酶复合物成员(METTL3、METTL14、WTAP、METTL16)及YTHDF2的显著上调, 同时伴随FTO的表达抑制^[47-48]。生物信息学分析鉴定出染色质结构域解旋酶DNA结合蛋白3(chromodomain helicase DNA-binding protein 3, *CHD3*)、含SET结构域蛋白1B(SET domain containing 1B, *SETD1B*)、F-box亮氨酸富集重复蛋白19(F-box and leucine-rich repeat protein 19, *FBXL19*)等m⁶A调控的潜在靶基因, 这些基因均参与免疫细胞功能调控和炎症反应。在临床转化研究方面, m⁶A评分模型可有效预测RA患者对TNF- α 抑制剂(如英夫利昔单抗)的治疗反应^[49]。值得注意的是, 当TNF抑制剂失效时, B细胞耗竭剂利妥昔单抗的疗效与患者m⁶A修饰谱存在显著相关性, 这为RA的精准分型和个体化治疗提供了重要依据。

4.2 系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)

SLE是一种以自身抗体大量产生、免疫复合物沉积和多器官损伤为特征的自身免疫疾病。全转录组分析显示, SLE患者外周血中m⁶A修饰相关分子(*METTL3*、*METTL14*、*WTAP*、*FTO*、*ALKBH5*和*YTHDF2*)的mRNA水平较健康对照显著降低, 表明m⁶A修饰失衡在SLE发病机制中起关键作用^[50]。

SLE的血清学标志物抗dsDNA抗体水平与ALKBH5表达呈显著负相关, 提示m⁶A擦除酶可能参与自身抗体产生的调控^[50]。在分子机制上, METTL3通过YTHDF1依赖的方式增强*FOXO3* mRNA的稳定性, 而*FOXO3*在B细胞中的表达缺陷会导致抗dsDNA抗体水平升高, 加快疾病进展^[51]。T细胞异常在SLE

发病中居于核心地位,而CD4⁺ T细胞的过度活化与Th1/Th17/Treg平衡破坏是其特征性免疫异常现象^[52]。SLE患者CD4⁺ T细胞中METTL3表达水平降低导致:(1) T细胞受体信号通路过度激活;(2) Th1和Th17细胞分化增加;(3) Treg细胞功能缺陷^[53]。特别值得注意的是, METTL3缺陷的Treg细胞中SOCS家族蛋白表达上调,其通过抑制IL-2-STAT5信号通路损害Treg细胞的免疫抑制功能^[54]。此外, SLE患者PBMC和T细胞中ALKBH5表达下调可抑制凋亡相关基因的表达,促进T细胞异常增殖^[55]。

SLE的多器官损伤与m⁶A修饰密切相关。在狼疮性肾炎(lupus nephritis, LN)中,间质纤维化过程受到异黄酮染料木黄酮的调控,该化合物可通过上调ALKBH5表达,降低肾脏组织m⁶A甲基化水平,从而减轻单侧输尿管梗阻(unilateral ureteral obstruction, UUU)模型中的肾纤维化^[56]。骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)功能紊乱是SLE相关骨质疏松症的重要机制, METTL3介导的m⁶A修饰通过激活NF- κ B信号通路和促进I型干扰素产生,导致BM-MSCs成骨分化能力缺陷^[57-58]。这些发现表明, m⁶A修饰在SLE的器官特异性损伤中发挥重要作用,为开发靶向治疗策略提供了新方向。

4.3 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

IBD是一类以肠道黏膜慢性炎症为特征的复杂多因素疾病。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)已鉴定出超过200个IBD易感位点,提示遗传因素在疾病发生中的重要作用。近年研究表明,表观转录组调控特别是m⁶A修饰在IBD发病机制中扮演关键角色,通过影响肠上皮屏障功能、免疫细胞活化和肠道菌群互作等过程参与疾病发生发展^[59]。

肠上皮屏障完整性由紧密连接蛋白复合物、黏液层和上皮内淋巴细胞等共同维持,其功能缺陷是IBD的重要病理特征。m⁶A甲基化通过多重机制调控屏障功能:(1) METTL14通过稳定*I κ B α* mRNA抑制NF- κ B信号通路,减少肠上皮细胞凋亡^[60];(2) 巨噬细胞YTHDC1通过调节核昔二磷酸激酶1(nucleoside diphosphate kinase 1, NME1)表达维持上皮屏障完整性^[61];(3) m⁶A依赖的细胞自噬调控影响上皮细胞更新和损伤修复。单细胞转录组分析揭示, IBD患者肠道组织中存在明显的m⁶A修饰酶表达谱改变,这些改变与疾病活动度和治疗反应密切相关。

Treg功能紊乱是IBD的核心免疫异常。动物模

型研究表明, T细胞特异性METTL14敲除导致:(1) Treg细胞的免疫抑制功能丧失;(2) 幼稚T细胞过度活化;(3) 自发性结肠炎发生^[62]。在IL-10缺陷小鼠中, CD4⁺ T细胞METTL14条件性敲除可加速Th1型结肠炎发展。这些发现表明, m⁶A修饰在维持肠道免疫耐受中起关键作用。值得注意的是, 肠道菌群与宿主m⁶A修饰存在双向调控:一方面, 特定菌株(如大肠杆菌)可通过Toll样受体信号上调宿主整体m⁶A水平, 促进防御素表达^[63];另一方面, 核梭杆菌(*Fusobacterium nucleatum*)可下调METTL3表达, 减少m⁶A修饰, 促进结直肠癌发生^[64]。这种微生物-m⁶A互作网络为IBD治疗提供了新靶点。

在临床转化研究方面, m⁶A修饰谱与IBD治疗反应存在显著关联。CHEN等^[65]发现高表达组蛋白H2A家族成员Z(H2A histone family member Z, H2AFZ)、核孔蛋白37(nucleoporin 37, NUP37)等m⁶A相关枢纽基因的患者, 伴随M1/M0巨噬细胞、活化记忆T/B细胞浸润增加, 对TNF- α 抑制剂(如英夫利昔单抗)易产生耐药。相反, FTO低表达的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者固有层Th17细胞中整合素 α 4 β 7表达水平升高, 可能增强其对维多珠单抗的治疗反应^[66]。小分子化合物如黄连碱(coptisine)通过上调METTL14表达, 提高m⁶A甲基化水平, 抑制巨噬细胞炎症反应, 在葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的结肠炎模型中显示出治疗潜力^[67]。这些发现为开发基于m⁶A调控的精准治疗策略提供了理论依据。

4.4 原发性干燥综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)

pSS的发病机制涉及m⁶A RNA甲基化修饰对免疫反应的调控。研究表明, PBMC中m⁶A调节因子(FTO、YTHDF2等)的表达上调通过增强干扰素刺激基因15(interferon-stimulated gene 15, ISG15)表达, 激活I型干扰素信号通路, 进而触发自身免疫反应^[68]。值得注意的是, *FMRI*(fragile X mental retardation 1)基因在血液和腮腺组织中呈现差异性的m⁶A修饰模式, 其表达水平与免疫细胞浸润程度显著相关: 在血液样本中, *FMRI*高/低表达组显示不同的免疫特征; 在腮腺组织中, 异质核核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP)/*FMRI*共表达模式与组织纤维化程度呈负相关, 提示*FMRI*通过调控肥大细胞活化和自噬途径参与炎症缓解过程^[69]。这些发现揭示了m⁶A

修饰在pSS免疫调控中的核心作用。

进一步分析发现, m⁶A修饰酶与免疫细胞浸润存在显著相关性。METTL3与活化的DC和浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)的丰度呈强负相关, 表明METTL3介导的mRNA甲基化可能通过促进DC活化和T细胞刺激参与pSS发病^[70]。同时, ALKBH5的去甲基化活性与Th17细胞分化密切相关。这些调控网络最终导致特征性的B细胞浸润和抗Ro/SSA抗体产生, 体现了pSS的高度异质性。该研究不仅阐明了m⁶A修饰在pSS中的分子机制, 更为开发靶向m⁶A调控网络的精准治疗策略提供了理论依据^[71]。

4.5 强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)

AS是一种以慢性炎症和病理性新骨形成为特征的自身免疫病, 其发病机制涉及复杂的免疫-骨代谢交互作用。近年研究表明, m⁶A RNA甲基化修饰在AS的发生发展中起着关键调控作用。与健康对照组相比, 脂肪组织来源间充质干细胞(adipose tissue-derived mesenchymal stem cells, AS-MSCs)表现出显著的成骨分化倾向, 这种异常分化与m⁶A介导的表观转录组重塑密切相关^[72]。

在分子机制方面, AS-MSCs通过分泌C-C趋化因子配体2(C-C motif chemokine ligand 2, CCL2)促进单核细胞募集和M1型巨噬细胞极化, 导致局部微环境中促炎因子TNF- α 水平显著升高。值得注意的是, TNF- α 可通过METTL14依赖的m⁶A修饰上调细胞迁移相关蛋白ELMO1(engulfment and cell motility 1)的表达, 进而激活Rac1-RhoA信号通路, 促进MSCs的定向迁移和异位骨化^[73]。此外, ALKBH5与蛋白质精氨酸写入酶6(protein arginine methyltransferase 6, PRMT6)形成的功能调控轴, 通过调节AKT信号通路影响MSCs的成骨分化潜能, 为AS的病理骨化过程提供了新的分子解释^[74]。

临床研究显示, AS患者PBMC中m⁶A擦除酶ALKBH5和m⁶A阅读蛋白YTHDF2的mRNA表达水平显著低于健康对照组^[75]。特别值得注意的是, 联合检测YTHDF2表达和系统性免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)可有效评估AS疾病活动度, 显示出良好的诊断价值^[75]。这为AS的临床监测提供了新的生物标志物组合。

在疾病分型研究方面, 采用无监督机器学习算法, 基于炎症指标[C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、中性粒细胞(neutrophil, NEU)、单核

细胞(monocyte, MONO)]可成功鉴定出新的AS分子亚型。m⁶A特征基因RNA结合基序蛋白X连锁(RNA-binding motif protein X-linked, RBMX)、METTL14和ALKBH5与AS疾病活动度呈显著负相关, 其中RBMX显示出最强的免疫调控相关性, 提示其可能作为AS治疗的潜在靶点^[76]。

4.6 m⁶A修饰与其他自身免疫疾病

在自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)发病机制中, m⁶A阅读蛋白YTHDF2的表达上调可显著抑制MDSCs的扩增和功能, 导致CD8⁺ T细胞过度活化, 加剧肝脏损伤。动物实验证实, 肝脏特异性敲除*Ythdf2*可使MDSCs数量部分恢复, 显著减轻肝炎症状^[77]。

自身免疫性脑脊髓炎(autoimmune encephalomyelitis, AE)模型研究揭示, ALKBH5缺陷通过增加IFNG和C-X-C基序趋化因子配体2(C-X-C motif chemokine ligand 2, CXCL2)转录本的m⁶A修饰水平, 导致Th17细胞分化减少和IL-17信号通路抑制, 进而减弱中枢神经系统炎症反应^[23]。这一发现为多发性硬化症的治疗提供了新的思路。

在过敏性呼吸疾病(allergic respiratory diseases, ARD)中, 写入酶METTL3通过PI3K-AKT和JAK-STAT6信号通路参与Th1/Th2平衡调控, 其表达水平与疾病严重程度呈正相关。临床样本分析显示, ARD患者支气管肺泡灌洗液中METTL3表达水平较对照组显著升高^[78]。

银屑病(psoriasis)发病机制研究表明, 长链非编码RNAUCA1(urothelial cancer associated 1)通过抑制METTL14表达, 激活HIF-1 α -NF- κ B信号通路, 促进角质形成细胞产生促炎因子; 同时, 环状RNA hsa_circ_0004287以m⁶A依赖性方式抑制M1型巨噬细胞活化, 显示出治疗潜力^[79]。

5 m⁶A RNA修饰调控病毒感染

5.1 人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)

近年研究表明, *HIV-1*基因上存在高度保守的m⁶A修饰位点, 主要分布在5'UTR、*gag*和*env*基因区域^[80]。在分子机制层面, 写入酶复合物METTL3/METTL14/WTAP通过催化病毒RNA的m⁶A修饰, 进而招募YTHDF家族蛋白1~3(YTH domain family protein 1-3, YTHDF1-3)来调控病毒基因表达。具体而言, YTHDF1通过识别*gag* mRNA上的m⁶A修饰促进

其与核糖体结合,而YTHDF2则通过结合 *env* 3'UTR 的m⁶A位点增强其稳定性^[81]。值得注意的是,*HIV-1* 编码的Tat蛋白(转录反式激活因子)能够特异性上调METTL3的表达水平,形成病毒-宿主正反馈调节环路^[82]。这种调控机制在病毒潜伏感染的建立和维持中发挥关键作用。

此外单细胞转录组测序数据显示,HIV感染可导致CD4⁺ T细胞内m⁶A修饰谱的全局重编程,表现为抗病毒基因[如*APOBEC3G*(apolipoprotein B mRNA-editing catalytic polypeptide 3G)、*TRIM5α*(tripartite motif-containing protein 5α)]的m⁶A水平显著降低^[83]。在治疗应用方面,靶向m⁶A通路的小分子抑制剂展现出良好的抗HIV潜力。METTL3/METTL14/WTAP复合物的小分子激活因子会增强HIV-1的复制能力,因此其无法作为抗HIV-1候选药物。但这类化合物可激活宿主细胞内潜伏的HIV-1前病毒,与抗病毒药物联合使用可清除活化的病毒,因此具备重要的研究价值^[84]。

5.2 乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)

全转录组m⁶A测序分析揭示,HBV前基因组RNA(pregenomic RNA, pgRNA)的ε茎环结构区域存在3个高度保守的m⁶A修饰位点(m⁶A-1、m⁶A-2、m⁶A-3)^[85]。PTEN在抗病毒先天免疫和HCC的发展中起关键作用。报告显示,PTEN通过干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)在Ser97位点的负磷酸化来控制其核定位,而PTEN通过抑制PI3K-AKT通路来抑制细胞癌变进程^[86]。

在慢性HBV感染过程中,乙型肝炎病毒X蛋白(hepatitis B virus X protein, HBx)能够特异性下调METTL14的表达,导致宿主干扰素刺激基因(如*IFN-β*、*ISG15*)的m⁶A修饰水平降低,从而抑制宿主的先天免疫应答^[87]。此外,FTO特异性抑制剂FB23-2通过提高HBV RNA的m⁶A修饰水平,能够有效抑制病毒复制并减少乙型肝炎表面抗原(hepatitis B surface antigen, HBsAg)分泌^[88]。这些发现为开发靶向m⁶A通路的抗HBV药物提供了新的研究方向。

5.3 单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)

HSV-1在感染早期通过病毒即早蛋白感染细胞蛋白0(infected cell protein 0, ICP0)直接降解宿主细胞中的m⁶A写入酶复合物成员METTL14,导致全局m⁶A水平显著下降。METTL14的降解削弱了宿主抗病毒天然免疫反应:一方面,m⁶A修饰的减少导致

ISG15的表达下调,抑制了宿主的先天免疫应答;另一方面,ICP0通过泛素化途径靶向METTL14的K156和K162位点,加速其蛋白酶体降解^[89]。

HSV通过多重机制操控m⁶A系统以提高感染效率。除直接降解METTL14外,病毒还可能利用宿主的非编码RNA(如miRNA)间接调控m⁶A修饰的位点选择性,例如通过miRNA靶向结合m⁶A写入酶METTL3,影响其底物识别特异性。与此同时,宿主细胞通过表观遗传“记忆”限制病毒复制:既往感染导致的m⁶A修饰残留可能通过表观遗传重构抑制新一轮病毒复制^[90]。这种动态平衡决定了感染结局——病毒清除与慢性感染的临界点。

靶向m⁶A修饰系统可能成为增强溶瘤病毒疗效的新策略。束敏峰团队^[89]提出抑制METTL14表达可增强HSV-1的溶瘤活性,而m⁶A擦除酶(如FTO)的抑制剂或可成为病毒治疗的增敏剂。此外,跨层次表观遗传调控的全景解析(如单细胞m⁶A-DNA甲基化联合测序)有望揭示病毒与宿主博弈的深层规律。

6 m⁶A RNA修饰调控炎症性疾病

6.1 肠道炎症性疾病

UC病变主要累及结肠和直肠黏膜层,呈连续性弥漫性炎症,临床以反复发作的腹泻、黏液脓血便和腹痛为主要特征。m⁶A RNA甲基化修饰在UC的发生发展中起关键调控作用(表1)。

m⁶A写入酶METTL14通过谷胱甘肽过氧化物酶4(glutathione peroxidase 4, GPX4)调控铁死亡:铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化驱动的细胞死亡形式,在UC中起重要作用。METTL14是m⁶A写入酶复合物的核心成分,其在UC患者肠上皮细胞中表达下调。METTL14通过催化GPX4 mRNA的m⁶A修饰,增强其稳定性,促进GPX4的翻译,从而抑制脂质过氧化和铁死亡^[91]。GPX4是铁死亡的关键抑制因子,其表达水平下降会导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)积累,加剧肠上皮细胞损伤。METTL14通过m⁶A甲基化调控自噬相关蛋白5(autophagy related 5, ATG5) mRNA稳定性,在TNF-α刺激的Caco-2细胞中发挥关键作用。METTL14下调导致ATG5表达水平降低,进而抑制自噬并激活NF-κB信号通路,促进炎症因子释放。而自噬激活剂Torin-1可逆转这一过程。在机制上,METTL14通过修饰ATG5 mRNA的3'UTR维持其稳定性,敲除METTL14后ATG5 mRNA降解加

表 1 m⁶A RNA甲基化在四大类疾病中的作用机制总结

Table 1 Summary of m⁶A RNA methylation mechanisms in four major disease categories

疾病类别 Disease category	代表性疾病 Representative disease	核心调控因子 Core regulatory factor	靶细胞 Target cell	作用通路 Signaling pathway	病理效应 Pathological effect	参考文献 Reference		
Cancer	NSCLC	METTL3↑	NK cell	Inhibit RIG-I-MAVS innate immune pathway	Immune escape	[22]		
		METTL3↑	Tumor cell	Promote translation of tumor proliferation-related genes	Targeted therapy resistance	[22]		
		METTL14↑	Macrophage	CSF1R-AKR1C1 axis	Tumor progression	[21]		
		KIAA1429↑	Dendritic cell	LINC01106-JAK-STAT3 axis	Immunosuppressive microenvironment	[24]		
		RBM15↑	MDSC	Enhance global m ⁶ A level	Immunosuppression	[25]		
		FTO↑	CD8 ⁺ T cell	PELI3-autophagy axis	Gefitinib resistance	[26]		
		HNRNPA2B1↑	Cytotoxic T cell	MCT4 acidifies microenvironment	Immune escape	[27]		
	CRC	HNRNPC↑		Tumor-infiltrating lymphocyte	TFAP2A-CTNNB1 axis (Wnt-β-catenin)	Immunosuppression	[28]	
			YTHDF1↑	MDSC	m ⁶ A-p65-CXCL1 axis recruits myeloid-derived suppressor cells	Immunosuppressive microenvironment	[34]	
			METTL3↑	MDSC	BHLHE41-CXCL1 axis promotes migration	PD-1 resistance	[30]	
			ZCCHC4↑	Cytotoxic T cell	ZCCHC4-lncRNA GHRLOS-KDM5D axis	Immunoediting	[31]	
			ALKBH5↑	CD8 ⁺ T cell	AXIN2-Wnt-β-catenin axis inhibits T cell function	Immunotherapy resistance	[33]	
			RBM15↑	Treg (regulatory T cell)	RBM15-FGD5-AS1-HOXC10 axis	Immunosuppression	[32]	
			KIAA1429↑	Tumor-associated macrophage	EBLN3P-miR-153-3p positive feedback loop	Radioresistance	[29]	
		HNRNPA2B1↑		Dendritic cell	circCDYL-EIF4A3-PHF8 axis	Antigen presentation dysfunction	[35]	
			Prrc2A↑	NK cell	CK1ε-Wnt-YAP axis	Immune surveillance escape	[17]	
			eIF3a↑	B cell	PI3K-AKT pathway	Antibody response dysregulation	[18]	
			BC	YTHDF1↑	CD8 ⁺ T cell	Negatively regulate translation of immune checkpoint genes	T cell exhaustion	[40]
				KIAA1429↑	Cancer-associated fibroblast	TFAP2A-DDR1 axis promotes collagen alignment	Physical barrier hindering immune infiltration	[39]
				HNRNPA2B1↑	MDSC	ALYREF-NXF1 mediates m ⁶ A mRNA nuclear export	Immunosuppression	[41]
Autoimmune diseases	RA	METTL3↑	M1 macrophage	Promote STAT1 translation to enhance polarization	Synovial inflammation	[20]		
		IGF2BP3↑	Th17 cell	Stabilize <i>IL-17</i> mRNA	Chronic synovitis	[45]		
		METTL3↑	Dendritic cell	IkBα-NF-κB pathway	Inflammatory response inhibition	[42]		
		METTL3↑	Tumor cell	MALAT1-miR-26b-HMGA2 axis drives EMT	Tumor metastasis	[36]		
		RBM15↑	CD8 ⁺ T cell	<i>KPNA2</i> mRNA stability	Immune escape	[37]		
		KIAA1429↑	Tumor-associated macrophage	IGF2BP3-HAS2 axis	Immunosuppressive microenvironment	[38]		

续表1

疾病类别 Disease category	代表性疾病 Representative disease	核心调控因子 Core regulatory factor	靶细胞 Target cell	作用通路 Signaling pathway	病理效应 Pathological effect	参考文献 Reference
		RBM15↓	Macrophage	Glycolysis-NLRP3 axis	Inhibit inflammasome activation	[44]
		ALKBH5↓, FTO↓, YTHDF2↓	Peripheral blood mononuclear cell	Global m ⁶ A modification imbalance	Increased disease risk	[77]
	SLE	METTL3↓	Tfh cell	Lead to excessive Tfh activation	Autoantibody production	[53]
		METTL3↓	CD4 ⁺ T cell	T cell receptor signaling pathway	Increased Th1/Th17 differentiation, Treg dysfunction	[53]
		ALKBH5↓	Treg cell	Decreased <i>Foxp3</i> mRNA demethylation	Immune tolerance disruption	[55]
	IBD	METTL14↓	Intestinal epithelial cell	Inhibit autophagy and activates NF-κB	Intestinal barrier injury	[60]
		YTHDC1↓	Macrophage	NME1 expression regulation	Epithelial barrier integrity disruption	[61]
		METTL14↓	Treg cell	Spontaneous colitis pathway	Immune tolerance defect	[62]
		FTO↓	Th17 cell	CerS6↓ → S1P↑ → inflammatory activation	Th17/Treg imbalance	[66]
	pSS	METTL3↓	Plasmacytoid dendritic cell	ISG15↑ → sustained type I interferon signaling	Anti-Ro/SSA antibody production	[68]
		METTL3↓	B cell	Promote autoreactive B cell activation	Salivary gland lymphocytic infiltration	[70]
		FTO↓	Monocyte-macrophage	Promote inflammatory cytokine release via m ⁶ A-CerS6-S1P axis	Glandular ductal epithelial cell injury	[66]
		YTHDF2↓	Tfh cell	Inhibit m ⁶ A-modified apoptotic genes → Tfh over-proliferation	Hypergammaglobulinemia	[69]
		ALKBH5↑	Th17 cell	Stabilize <i>IL-17</i> mRNA → enhances inflammatory response	Loss of salivary gland secretory function	[71]
	AS	METTL14↑	Mesenchymal stem cell	TNF-α-ELMO1 axis promotes ossification	Pathological new bone formation	[73]
		ALKBH5↓	Osteoblast	PRMT6 axis inhibits differentiation	Chronic inflammation	[74]
		YTHDF2↓	Peripheral blood mononuclear cell	Combined with SII (systemic immune-inflammation index)	Disease activity assessment	[75]
	Autoimmune hepatitis	YTHDF2↑	MDSCs	Inhibit MDSC expansion and function	CD8 ⁺ T cell overactivation, liver injury	[77]
	Autoimmune encephalomyelitis	ALKBH5↓	Th17 cell	Increased m ⁶ A modification of <i>IFNG</i> and <i>CXCL2</i> mRNAs	Decreased Th17 differentiation, reduced inflammation	[23]
	Allergic respiratory disease	METTL3↑	Th2 cell	PI3K-AKT and JAK-STAT6 pathways	Th1/Th2 imbalance	[78]
	Psoriasis	METTL14↓	Dendritic cell	HIF-1α-NF-κB pathway	Pro-inflammatory cytokine production	[79]
Viral infections	HIV	METTL3↑	CD4 ⁺ T cell	Tat protein upregulates forming positive feedback	Enhanced viral replication	[82]
		YTHDF1↑	CD4 ⁺ T cell	Bind <i>gag</i> mRNA to promote translation	Increased viral protein synthesis	[81]

续表1

疾病类别 Disease category	代表性疾病 Representative disease	核心调控因子 Core regulatory factor	靶细胞 Target cell	作用通路 Signaling pathway	病理效应 Pathological effect	参考文献 Reference
		YTHDF2↑	Macrophage	Stabilize <i>env</i> mRNA	Establishment of latent infection	[81]
	HBV	METTL14↓	Kupffer cell	Decreased m ⁶ A of interferon genes	Innate immune suppression	[87]
		FTO↑	Hepatocyte	Remove m ⁶ A modification on cccDNA	Enhanced viral transcription → HCC	[88]
	HCV	METTL14↓	Neuron cell	ICP0-mediated degradation → ISG15↓	Immune escape	[89]
Inflammatory diseases	UC	METTL14↓	Intestinal epithelial cell	GPX4↓ → ferroptosis↑	Epithelial cell death	[91]
		METTL14↓	Macrophage	ATG5 autophagy regulation	Inflammatory cytokine release	[92]
		FTO↓	Macrophage	CerS6↓ → S1P↑	Th17 inflammation	[66]
		HNRNPC↑	Macrophage	<i>Itgb7</i> chemotaxis	Exacerbated colitis symptoms	[93]
	AA	METTL3↑	Th2 cell	Degrade <i>PTX3</i> mRNA to inhibit M2 macrophages	Airway hyperresponsiveness	[78]
		ALKBH5↑	Treg cell	<i>Foxp3</i> ↓/ <i>RORγt</i> ↑	Th2-type inflammation	[94]
Sepsis		METTL3↓	Neutrophil	<i>Bcl-2</i> ↓ → apoptosis↑	Immune paralysis	[97]
		ALKBH5↑	M1 macrophage	Increased <i>SOCS3</i> stability	Cytokine storm	[97]
		eIF3a↓	B cell	Translation regulation of m ⁶ A-modified mRNAs	Multi-organ injury	[19]
DKD		FTO↓	Renal tubular epithelial cell	NLRP3 inflammasome activation	Renal tubular injury	[101]
		METTL3↑	Podocyte	Increased <i>TfR1</i> stability → ferroptosis	Proteinuria	[98]
		RBM15↑	Macrophage	IGF2BP2-NLRP3-NLRC4 axis	Pyroptosis	[99]
		METTL14↑	Renal tubular epithelial cell	LncRNA <i>TUG1</i> stability↑ → ERS-MAPK pathway activation → apoptosis	Apoptosis	[100]

表格系统总结了不同疾病(包括肿瘤、自身免疫病、病毒感染、炎症性疾病等)背景下, m⁶A修饰因子(METTL3/14、YTHDF1/2、FTO、ALKBH5、ZCCHC4、RBM15、VIRMA/KIAA1429、HNRNPC、Prrc2A、eIF3a等)的表达变化(↑表示上调, ↓表示下调)及其对免疫细胞表型的调控作用。

This table systematically summarizes the expression changes (↑ indicates upregulation, ↓ indicates downregulation) of m⁶A modifiers (METTL3/14, YTHDF1/2, FTO, ALKBH5, ZCCHC4, RBM15, VIRMA/KIAA1429, HNRNPC, Prrc2A, eIF3a, etc.) and their regulatory effects on immune cell phenotypes across various disease contexts, including tumors, autoimmune diseases, viral infections, and inflammatory diseases.

快。该发现揭示了METTL14-ATG5轴在肠道炎症调控中的重要作用, 为UC治疗提供了新靶点^[92]。

m⁶A擦除酶 *FTO* 缺失导致神经酰胺合成酶6(*ceramide synthase 6*, *CerS6*)基因 m⁶A修饰增加, mRNA稳定性降低, 使神经酰胺合成酶 *CerS6* 表达水平下降, 引起肠道上皮细胞(intestinal epithelial cell, IEC)中1-磷酸鞘氨醇(sphingosine-1-phosphate, S1P)积累。IEC分泌的S1P促进巨噬细胞分泌分泌型血清淀粉样蛋白A1/3(secreted serum amyloid A1/3, SAA1/3), 进而促进Th17分化^[66]。研究表明, IEC特异性 *FTO* 敲

除小鼠在DSS诱导后表现出更严重的结肠炎, 伴随肠道菌群紊乱、促炎巨噬细胞增多和Th17反应增强^[66]。

m⁶A阅读蛋白HNRNPC在DSS诱导的结肠炎模型及LPS激活的巨噬细胞中显著上调。在机制上, HNRNPC通过维持整合素β7(integrin subunit beta 7, *Itgb7*) mRNA稳定性, 促进巨噬细胞的趋化性与迁移, 并增强急性炎症反应。功能实验证实, 在巨噬细胞中敲低 *HNRNPC* 可有效缓解结肠炎症状, 将敲低 *HNRNPC* 的巨噬细胞进行过继转移, 亦能显著延缓疾病进程。该研究阐明了HNRNPC-*Itgb7*轴在巨噬

细胞介导肠道炎症中的关键作用,为结肠炎治疗提供了新靶点^[93]。

6.2 呼吸道炎症性疾病

过敏性哮喘(allergic asthma, AA)是最常见的哮喘类型,属于慢性气道炎症性疾病,由过敏原触发,以可逆性气流受限和气道高反应性为特征,临床表现为反复发作的喘息、气促、胸闷和咳嗽。过敏性哮喘是一种以Th2型免疫反应为主的慢性气道炎症,m⁶A修饰在调控免疫细胞功能中起关键作用。METTL3-YTHDF3-PTX3轴抑制M2巨噬细胞活化:METTL3通过催化PTX3(pentraxin 3) mRNA的m⁶A修饰,促进其被YTHDF3识别并降解。PTX3是一种促炎因子,其下调可抑制M2型巨噬细胞活化,减少IL-4、IL-5、IL-13等Th2型细胞因子的释放,从而缓解气道炎症^[78]。ALKBH5通过调控Treg/Th17平衡影响哮喘:ALKBH5是m⁶A擦除酶,在哮喘患者中表达水平升高。ALKBH5通过减少*Foxp3* mRNA的m⁶A修饰,抑制Treg细胞功能,同时提升维甲酸受体相关孤儿受体 γ (retinoic acid receptor-related orphan receptor γ , *ROR γ t*) mRNA的稳定性,增强Th17细胞分化,导致免疫失衡^[94]。

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染可诱发严重的气道炎症,m⁶A修饰在抗病毒免疫中起重要作用。FTO-GDF6-I型干扰素轴:FTO通过减少*GDF6*(growth differentiation factor 6) mRNA的m⁶A修饰,抑制其表达。GDF6可促进I型干扰素(IFN- α/β)的产生,GDF6下调会削弱抗病毒免疫反应,导致RSV复制和炎症因子(如IL-6、TNF- α)释放量增加^[95]。METTL3通过MAVS-IRF3调控抗病毒信号:METTL3通过m⁶A修饰增强*MAVS* mRNA的翻译,促进IRF3激活和IFN- β 产生^[96]。在RSV感染中,METTL3表达水平降低,导致抗病毒信号减弱,病毒复制速度加快。

6.3 脓毒症及全身性炎症

脓毒症(sepsis)是由感染引起的全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),m⁶A修饰在巨噬细胞凋亡和细胞因子风暴中起关键作用。METTL3调控Bcl-2-Bax平衡影响巨噬细胞凋亡:METTL3通过m⁶A修饰促进抗凋亡蛋白Bcl-2的表达,同时抑制促凋亡蛋白Bax表达。在脓毒症中,METTL3下调导致巨噬细胞过度凋亡,释放大量促炎因子(如HMGB1、IL-1 β)。ALKBH5促

进细胞因子风暴:ALKBH5通过减少*SOCS3* mRNA的m⁶A修饰,增强其稳定性,抑制JAK-STAT信号通路^[97]。这导致IL-6、TNF- α 等促炎因子过度释放,加剧脓毒症休克。

此外,通过构建*eIF3a*基因敲除及敲低小鼠模型,发现*eIF3a*缺失会导致脾脏结构破坏和多器官损伤,显著加重LPS诱导的脓毒症严重程度。机制研究表明,eIF3a通过识别特定mRNA的m⁶A修饰,在非依赖性翻译起始过程中调控关键基因表达,进而维持B细胞正常功能与数量。重要的是,在*eIF3a*敲低小鼠中异位过表达eIF3a可有效逆转脓毒症进程。该研究不仅阐明了eIF3a在脓毒症病理过程中的核心保护功能,揭示了B细胞在此过程中的关键作用,更为脓毒症的靶向治疗提供了新的潜在策略^[99]。

6.4 代谢性炎症

高血糖诱导的氧化应激和炎症是糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)的主要发病机制,m⁶A修饰在调控抗氧化通路中起重要作用。

m⁶A写入酶METTL3介导的m⁶A修饰与YTHDF3协同增强转铁蛋白受体-1(transferrin receptor 1, *TfR1*) mRNA稳定性,从而促进铁死亡。抑制METTL3/YTHDF3-m⁶A-TfR1轴可显著促进人肾系膜细胞(human renal mesangial cell, HRMC)增殖并抑制铁死亡,为靶向铁死亡的治疗策略提供了理论依据^[98]。RBM15可增强m⁶A甲基化修饰,该修饰被阅读蛋白IGF2BP2识别后,能够稳定*NLRP3*和*NLRC4*的mRNA,进而促进caspase-1活化与GSDMD切割,最终加快细胞焦亡进程^[99]。此外,METTL14以m⁶A依赖方式增强lncRNA TUG1(taurine upregulated gene 1)的稳定性,TUG1通过与Lin-28同源物B(Lin-28 homolog B, LIN28B)结合抑制MAPK1-ERK信号通路,从而加剧内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)和细胞凋亡,这不仅阐明了METTL14-m⁶A-TUG1-LIN28B-MAPK1调控轴在DKD中的作用,还为靶向ERS的治疗策略提供了新思路^[100]。

m⁶A擦除酶FTO参与DKD进程,高糖环境可显著下调肾小管上皮HK-2细胞中的FTO表达,同时提升细胞内的m⁶A修饰水平。FTO过表达可抑制高糖诱导的细胞焦亡,促进细胞活力。机制研究表明,FTO通过结合*NLRP3* mRNA的233—237 bp区域,降低其m⁶A修饰水平,从而抑制NLRP3炎症小体表达。在体内实验中,FTO过表达能减轻DKD小鼠的肾脏损伤,抑制细

胞焦亡相关因子IL-1 β 和IL-18的释放。该研究揭示了FTO通过调控NLRP3的m⁶A修饰参与DKD进展的新机制,为DKD治疗提供了潜在靶点^[101]。

7 总结与展望

m⁶A RNA甲基化作为表观转录组学领域最具代表性的修饰类型,在过去十余年间经历了从静态标记到动态调控枢纽的认识跃迁。本综述系统梳理了m⁶A修饰在免疫调控中的多维角色:从分子层面解析了“写入酶-擦除酶-阅读蛋白”三类核心功能分子的协作网络,从分子层面阐述了m⁶A在先天免疫和适应性免疫细胞发育、分化与效应功能中的精准调控,从疾病层面总结了m⁶A在肿瘤免疫、自身免疫病、病毒感染和炎症性疾病中的差异化作用模式。综合现有证据,可以提炼出以下核心认识。

第一,m⁶A修饰在免疫系统中扮演着“双刃剑”角色——既能促进抗肿瘤免疫、维持免疫稳态,也可能驱动免疫逃逸和炎症损伤,其最终效应高度依赖于具体的细胞类型、组织微环境和靶基因背景。在肿瘤免疫中,METTL3既可通过抑制RIG-I-MAVS通路帮助肿瘤细胞逃避免疫监视,又可通过调控T细胞分化维持适应性免疫的正常功能;在自身免疫病中,ALKBH5在T细胞活化中发挥正向调控作用,但其异常高表达又可能加剧Th17/Treg失衡。这种“一因多效”现象构成了m⁶A研究的核心挑战,也蕴含着精准干预的结构性能遇。

第二,m⁶A修饰的免疫调控功能并非由修饰本身单独决定,而是“修饰位点-阅读蛋白-靶mRNA分子背景”三要素精密互作的结果。例如,编码区m⁶A常与YTHDF1协同提高翻译效率,而3'UTR的m⁶A则更倾向于招募YTHDF2介导mRNA降解;同一mRNA上不同位点的修饰组合可产生截然不同的代谢命运。这意味着,脱离具体的分子语境去谈论m⁶A的“功能”,在方法论上是不充分的。

第三,m⁶A修饰并非孤立运作,而是嵌入更广阔的表观调控网络之中。它与DNA甲基化、组蛋白修饰之间存在双向调控关系,与m⁵C、m¹A、假尿苷(Ψ)等其他RNA修饰共存并可能形成组合编码模式。这种跨层次的网络化调控赋予了m⁶A系统巨大的信息承载能力和情境适应性,也是理解其功能复杂性的关键维度。

然而,研究越深入,若干瓶颈性问题越突出。其

一,目前对m⁶A修饰的检测仍主要依赖基于抗体的MeRIP-seq技术,分辨率有限,难以精确到单核苷酸位点,更无法在单细胞水平捕捉m⁶A修饰的时空动态。其二,大多数功能研究采用全局性敲除或过表达策略,难以区分直接效应与继发效应,也难以解析特定mRNA上特定m⁶A位点的独立功能。其三,从基础发现向临床转化的路径尚不清晰,广谱靶向m⁶A修饰酶可能带来的脱靶风险和治疗窗问题仍待解决。

针对上述瓶颈,未来研究应从以下几个方向重点突破。

7.1 技术创新:向单细胞和单核苷酸分辨率迈进

现有m⁶A检测技术难以同时实现高通量、单核苷酸分辨率与单细胞检测。近年来,以ONT(Oxford Nanopore Technologies)和PacBio(Pacific Biosciences)为代表的第三代单分子测序平台,可直接检测天然RNA分子的修饰位点:其中ONT平台通过纳米孔电流信号变化识别修饰,PacBio平台基于单分子实时测序(single-molecule real-time sequencing, SMRT)的荧光信号实现检测,为实时、无反转录偏倚的m⁶A表观转录组分析开辟了新路径。但这类方法的碱基调用算法和修饰识别准确率仍有待优化。此外,单细胞m⁶A测序技术的开发尚处于起步阶段。未来若能将纳米孔测序与微流控单细胞分离技术深度融合,实现单细胞水平m⁶A图谱的高通量绘制,则将极大推动对免疫细胞异质性中m⁶A调控作用的理解。同时,基于CRISPR的位点特异性m⁶A编辑工具(如dCas13-METTL3/METTL14融合蛋白)正在兴起,这类工具可在特定位点精确写入m⁶A修饰,为区分直接效应与全局效应的因果验证提供了突破性手段。

7.2 机制深化:从“一因多效”到情境特异性解析

m⁶A的“一因多效”现象要求未来的机制研究必须超越简单的“修饰存在与否”的二元思维,走向情境依赖的精细解析。建议从三个维度推进:(1)系统鉴定不同免疫细胞亚群、不同活化状态下阅读蛋白的表达谱和亚细胞定位,建立“阅读蛋白表达图谱”以预测特定m⁶A修饰在不同细胞中的功能效果;(2)深入研究m⁶A修饰与其他RNA修饰的交叉对话,探索“修饰组合密码”在免疫调控中的功能逻辑,例如同一个mRNA上m⁶A与m⁵C或假尿苷的共存可能形成“修饰模块”协同调控mRNA命运;(3)利用条件性基因敲除模型,在疾病发生发展的特定时间窗内精准干预m⁶A通路,区分发育阶段效应与疾病阶段效应,

避免组成型敲除模型因发育缺陷导致的表型混淆。

7.3 临床转化: 从广谱调控到精准干预

靶向m⁶A修饰系统的治疗策略正加速从基础研究向临床应用转化, 现有进展主要集中在小分子抑制剂的研发与临床试验方面。

小分子抑制剂的开发进展最为迅速。靶向METTL3的STM2457已进入早期临床试验阶段, 其在多种白血病模型中显示出显著的抗肿瘤活性, 且对正常造血干细胞功能影响较小。FTO抑制剂FB23-2及其衍生物Dac51在实体瘤模型中展现出免疫微环境重塑潜力——Dac51能以FTO依赖的方式增强T细胞效应功能并减少其耗竭, 为联合免疫检查点抑制剂治疗提供了理论依据。

在联合治疗策略方面, YTHDF1缺失可显著增强抗PD-1抗体在结直肠癌模型中的疗效, 其机制与增强DC交叉抗原提呈能力有关。类似地, METTL3抑制剂与抗PD-L1抗体在非小细胞肺癌模型中展现出协同抗肿瘤效应, 涉及RIG-I-MAVS通路的激活和MDSC浸润的减少。在自身免疫病领域, 基于m⁶A的精准调控有望实现“疾病修饰”而非仅“症状控制”——过表达METTL3或使用去甲基化酶抑制剂可恢复Treg细胞功能并纠正Th17/Treg失衡。

然而, 临床转化面临的核心挑战是靶向特异性问题。m⁶A修饰遍布整个转录组, 广谱抑制写入酶或擦除酶活性可能引发难以预测的脱靶效应。因此, 开发针对特定阅读蛋白-靶mRNA相互作用的抑制剂, 或利用抗体偶联药物、纳米递送系统实现细胞类型特异性递送, 是提高治疗窗的关键方向。具体而言, 可设计特异性破坏YTHDF2与特定免疫检查点mRNA结合的小分子, 或利用T细胞特异性纳米载体递送METTL3 siRNA以精准调控耗竭T细胞的功能状态。

7.4 生物标志物开发: m⁶A修饰谱的临床价值挖掘

m⁶A修饰作为疾病生物标志物的潜力尚待充分挖掘。已有研究表明, 基于m⁶A调控基因表达的评分模型可有效预测RA患者对TNF- α 抑制剂的治疗反应, 联合检测YTHDF2表达和系统性炎症指数可评估AS疾病活动度^[75]。未来应进一步整合m⁶A修饰谱与转录组、蛋白质组数据, 构建多模态预测模型, 实现从“单基因标志物”到“表观转录组特征”的范式升级。该策略有望在肿瘤免疫治疗响应预测、自身免疫病复发监测和感染性疾病预后评估中发挥独特价

值。

7.5 多学科交叉与方法论创新

m⁶A表观转录组学的研究正日益依赖多学科交叉。人工智能和计算生物学在m⁶A修饰位点的功能预测和小分子调节剂的虚拟筛选中展现出巨大潜力——利用深度学习模型整合序列特征、结构信息和进化保守性, 可系统预测m⁶A修饰的功能效果并识别优先干预靶点。化学生物学工具如光交联探针、代谢标记技术的应用, 可实时追踪m⁶A修饰的动态变化和阅读蛋白的瞬时互作网络, 为解析m⁶A调控的动力学特征提供技术支撑。在更贴近临床的场景中验证干预效果——例如利用人源类器官和患者来源异种移植模型——将为临床转化提供更坚实的证据基础。

综上所述, m⁶A RNA甲基化作为免疫调控的核心节点, 正在经历从基础机理认知向临床转化的关键跃迁期, 未来研究的重点在于如何在特定免疫场景中精准解读和操控m⁶A修饰的功能。这要求研究者从简单的修饰图谱绘制者向能够解码乃至编写表观转录组密码的精准调控者转变。随着单细胞技术、基因编辑工具、人工智能和化学生物学的协同发展, 这一转变正在加速实现。可以预见, 基于m⁶A修饰的精准免疫治疗策略将在未来十年内逐步进入临床应用, 为肿瘤、自身免疫病和感染性疾病等重大疾病的诊治带来实质性的变革。

参考文献 (References)

- [1] ZHAO L, SCHEPP C L, ISKANDAR M, et al. Epigenetic regulation of immune cells in central nervous system: from steady state to pathology [J]. *Neurochem Int*, 2025, 188: 106005.
- [2] JIA G F, FU Y, HE C. Reversible RNA adenosine methylation in biological regulation [J]. *Trends Genet*, 2013, 29(2): 108-15.
- [3] 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.
- [4] ZHANG M R, SONG J M, YUAN W T, et al. Roles of RNA methylation on tumor immunity and clinical implications [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 641507.
- [5] MEYER K 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): 1635-46.
- [6] DOMINISSINI D, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, SCHWARTZ S, et al. Topology of the human and mouse m⁶A RNA methylomes revealed by m⁶A-seq [J]. *Nature*, 2012, 485: 201-6.
- [7] WANG P, DOXTADER K A, NAM Y. Structural basis for cooperative function of Mett13 and Mett14 methyltransferases [J]. *Mol Cell*, 2016, 63(2): 306-17.
- [8] PING X L, SUN B F, WANG L, et al. Mammalian WTAP is a

- regulatory subunit of the RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase [J]. *Cell Res*, 2014, 24(2): 177-89.
- [9] PENDLETON K E, CHEN B B, LIU K Q, et al. The U6 snRNA m⁶A methyltransferase METTL16 regulates SAM synthetase intron retention [J]. *Cell*, 2017, 169(5): 824-35, e814.
- [10] MA H H, WANG X Y, CAI J B, et al. N⁶-methyladenosine methyltransferase ZCCHC4 mediates ribosomal RNA methylation [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15(1): 88-94.
- [11] JIA G F, FU Y, ZHAO X, et al. N⁶-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(12): 885-7.
- [12] WEI J B, LIU F G, LU Z K, et al. Differential m⁶A, m⁶A_m, and m¹A demethylation mediated by FTO in the cell nucleus and cytoplasm [J]. *Mol Cell*, 2018, 71(6): 973-85, e975.
- [13] AZZAM S K, ALSAFAR H, SAJINI A A. FTO m⁶A demethylase in obesity and cancer: implications and underlying molecular mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(7): 3800.
- [14] FANG M C, YE L W, ZHU Y, et al. m⁶A demethylase ALKBH5 in human diseases: from structure to mechanisms [J]. *Biomolecules*, 2025, 15(2): 157.
- [15] HUANG H L, WENG H Y, SUN W J, et al. Recognition of RNA N⁶-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(3): 285-95.
- [16] LIU Y Y, XIA M, CHEN Z B, et al. HNRNPC mediates lymphatic metastasis of cervical cancer through m⁶A-dependent alternative splicing of FOXM1 [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(10): 732.
- [17] WU X, WANG S Y, PAN Y W, et al. m⁶A reader PRRC2A promotes colorectal cancer progression via CK1ε-mediated activation of WNT and YAP signaling pathways [J]. *Adv Sci*, 2025, 12(3): e2406935.
- [18] HUO C, WU D S, LI X D, et al. eIF3a mediates malignant biological behaviors in colorectal cancer through the PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2355703.
- [19] OUYANG Q Y, CUI J J, WANG Y, et al. eIF3a function in immunity and protection against severe sepsis by regulating B cell quantity and function through m⁶A modification [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2025, 15(3): 1571-88.
- [20] LIU Y H, LIU Z J, TANG H, et al. The N⁶-methyladenosine (m⁶A)-forming enzyme METTL3 facilitates M1 macrophage polarization through the methylation of STAT1 mRNA [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2019, 317(4): C762-C775.
- [21] REN S Y, XIAO Y, YANG L L, et al. RNA m⁶A methyltransferase METTL14 promotes the procession of non-small cell lung cancer by targeted CSF1R [J]. *Thorac Cancer*, 2023, 14(3): 254-66.
- [22] HUANG T H, AO X D, LIU J, et al. m⁶A methyltransferase METTL3 promotes non-small-cell lung carcinoma progression by inhibiting the RIG-I-MAVS innate immune pathway [J]. *Transl Oncol*, 2025, 51: 102230.
- [23] ZHOU J, ZHANG X L, HU J J, et al. m⁶A demethylase ALKBH5 controls CD4⁺ T cell pathogenicity and promotes autoimmunity [J]. *Sci Adv*, 2021, 7(25): eabg0470.
- [24] XU D, WANG Z M, LI F J. KIAA1429 induces m⁶A modification of LINC01106 to enhance the malignancy of lung adenocarcinoma cells via the JAK/STAT3 pathway [J]. *Crit Rev Immunol*, 2024, 44(6): 49-61.
- [25] ZHAO Z Y, ZHANG Z, CAI Q D, et al. Lactylation increases the stability of RBM15 to drives m⁶A modification in non-small-cell lung cancer cells [J]. *FASEB J*, 2025, 39(6): e70493.
- [26] HE Y Z, LI X N, LI H T, et al. FTO promotes gefitinib-resistance by enhancing PELI3 expression and autophagy in non-small cell lung cancer [J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2024, 87: 102317.
- [27] WEI Y Q, LI W J, WU R M, et al. hnRNPA2B1 potentiates the immune escape of non-small cell lung cancer by accelerating tumor microenvironment acidification [J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 237: 52-64.
- [28] LIAO M H, LI C Y, YANG R, et al. HNRNPC promotes progression of non-small cell lung cancer by maintaining TFAP2A mRNA stability [J]. *Cancer Cell Int*, 2025, 25(1): 85.
- [29] CHEN H, ZHU P P, ZHU D, et al. Role and mechanism of KIAA1429 in regulating cellular ferroptosis and radioresistance in colorectal cancer [J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(6): 1669-81.
- [30] CHEN H R, PAN Y S, ZHOU Q M, et al. METTL3 inhibits antitumor immunity by targeting m⁶A-BHLHE41-CXCL1/CXCR2 axis to promote colorectal cancer [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(4): 891-907.
- [31] CHEN K, ZHANG J C, MENG L, et al. The epigenetic down-regulation of LncGHRLOS mediated by RNA m⁶A methylase ZCCHC4 promotes colorectal cancer tumorigenesis [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 44.
- [32] MA L, LIU W H, WANG X, et al. Mechanism of RBM15 in the malignant proliferation of colorectal cancer cells through regulating the stability of lncRNA FGD5-AS1 via m⁶A modification [J]. *Exp Cell Res*, 2025, 444(2): 114384.
- [33] ZHAI J N, CHEN H R, WONG C C, et al. ALKBH5 drives immune suppression via targeting AXIN2 to promote colorectal cancer and is a target for boosting immunotherapy [J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(2): 445-62.
- [34] BAO Y, ZHAI J N, CHEN H R, et al. Targeting m⁶A reader YTHDF1 augments antitumor immunity and boosts anti-PD-1 efficacy in colorectal cancer [J]. *Gut*, 2023, 72(8): 1497-509.
- [35] SUN Y K, WANG J F, SUN X W, et al. hnRNPA2B1 drives colorectal cancer progression via the circCDYL/EIF4A3/PHF8 axis [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2025, 41(3): e12943.
- [36] ZHAO C P, LING X L, XIA Y X, et al. The m⁶A methyltransferase METTL3 controls epithelial-mesenchymal transition, migration and invasion of breast cancer through the MALAT1/miR-26b/HMGA2 axis [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 441.
- [37] WANG H, CAO Y, ZHANG L, et al. RBM15 drives breast cancer cell progression and immune escape via m⁶A-dependent stabilization of KPNA2 mRNA [J]. *Clin Breast Cancer*, 2025, 25(2): 96-107.
- [38] LI N, ZHU Z T, DENG Y F, et al. KIAA1429/VIRMA promotes breast cancer progression by m⁶A-dependent cytosolic HAS2 stabilization [J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(10): e55506.
- [39] LIAN B, YAN S X, LI J Y, et al. HNRNPC promotes collagen fiber alignment and immune evasion in breast cancer via activation of the VIRMA-mediated TFAP2A/DDR1 axis [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 103.
- [40] HU Y, PAN Q W, WANG M H, et al. m⁶A RNA methylation regulator YTHDF1 correlated with immune microenvironment predicts clinical outcomes and therapeutic efficacy in breast cancer [J]. *Front Med*, 2021, 8: 667543.
- [41] JIN T, YANG L P, CHANG C, et al. HnRNPA2B1 ISGylation

- regulates m⁶A-tagged mRNA selective export via ALYREF/NXF1 complex to foster breast cancer development [J]. *Adv Sci*, 2024, 11(24): e2307639.
- [42] WANG J H, YAN S S, LU H Y, et al. METTL3 attenuates LPS-induced inflammatory response in macrophages via NF- κ B signaling pathway [J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 3120391.
- [43] LIN X, TAO C, ZHANG R, et al. N⁶-methyladenosine modification of TGM2 mRNA contributes to the inhibitory activity of sarsasapogenin in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes [J]. *Phytomedicine*, 2022, 95: 153871.
- [44] YU M Y, WU J, ZHANG S, et al. RBM15, an m⁶A enzyme, suppresses NLRP3 inflammasome activation in rheumatoid arthritis through macrophage metabolism [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2025, 43(5): 907-16.
- [45] GENG Q S, CAO X X, FAN D P, et al. Diagnostic gene signatures and aberrant pathway activation based on m⁶A methylation regulators in rheumatoid arthritis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1041284.
- [46] AIHAITI Y, TUERHONG X, ZHENG H S, et al. Peroxiredoxin 4 regulates tumor-cell-like characteristics of fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis through PI3k/Akt signaling pathway [J]. *Clin Immunol*, 2022, 237: 108964.
- [47] LUO Q, GAO Y J, ZHANG L, et al. Decreased ALKBH5, FTO, and YTHDF2 in peripheral blood are as risk factors for rheumatoid arthritis [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5735279.
- [48] WU S, LI X F, WU Y Y, et al. N⁶-methyladenosine and rheumatoid arthritis: a comprehensive review [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 731842.
- [49] SONG S, ZHAO R, QIAO J, et al. Predictive value of drug efficacy by m⁶A modification patterns in rheumatoid arthritis patients [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 940918.
- [50] LUO Q, FU B Q, ZHANG L, et al. Decreased peripheral blood ALKBH5 correlates with markers of autoimmune response in systemic lupus erythematosus [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 8193895.
- [51] LIN Z Y, NIU Y, WAN A, et al. RNA m⁶A methylation regulates sorafenib resistance in liver cancer through FOXO3-mediated autophagy [J]. *EMBO J*, 2020, 39(12): e103181.
- [52] MOULTON V R, TSOKOS G C. T cell signaling abnormalities contribute to aberrant immune cell function and autoimmunity [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(6): 2220-7.
- [53] LU S, WEI X Y, ZHU H, et al. m⁶A methyltransferase METTL3 programs CD4⁺ T-cell activation and effector T-cell differentiation in systemic lupus erythematosus [J]. *Mol Med*, 2023, 29(1): 46.
- [54] SHI H, LIU C H, TAN H Y, et al. Hippo kinases Mst1 and Mst2 sense and amplify IL-2R-STAT5 signaling in regulatory T cells to establish stable regulatory activity [J]. *Immunity*, 2018, 49(5): 899-914, e896.
- [55] DENG L J, FANG X Y, WU J, et al. ALKBH5 expression could affect the function of T cells in systemic lupus erythematosus patients: a case-control study [J]. *Curr Pharm Des*, 2022, 28(27): 2270-8.
- [56] NING Y C, CHEN J, SHI Y Q, et al. Genistein ameliorates renal fibrosis through tegulation Snail via m⁶A RNA demethylase ALKBH5 [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 579265.
- [57] TANG Y, XIE H, CHEN J Y, et al. Activated NF- κ B in bone marrow mesenchymal stem cells from systemic lupus erythematosus patients inhibits osteogenic differentiation through downregulating Smad signaling [J]. *Stem Cells Dev*, 2013, 22(4): 668-78.
- [58] GAO L, LIESVELD J, ANOLIK J, et al. IFN β signaling inhibits osteogenesis in human SLE bone marrow [J]. *Lupus*, 2020, 29(9): 1040-9.
- [59] HUANG H L, FANG M, JOSTINS L, et al. Fine-mapping inflammatory bowel disease loci to single-variant resolution [J]. *Nature*, 2017, 547(7662): 173-8.
- [60] ZHANG T, DING C B, CHEN H F, et al. m⁶A mRNA modification maintains colonic epithelial cell homeostasis via NF- κ B-mediated antiapoptotic pathway [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(12): eabl5723.
- [61] GE X J, XUE G, DING Y, et al. The loss of YTHDC1 in gut macrophages exacerbates inflammatory bowel disease [J]. *Adv Sci*, 2023, 10(14): e2205620.
- [62] LU T X, ZHENG Z, ZHANG L, et al. A new model of spontaneous colitis in mice induced by deletion of an RNA m⁶A methyltransferase component METTL14 in T cells [J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2020, 10(4): 747-61.
- [63] ZONG X, WANG H, XIAO X, et al. Enterotoxigenic *Escherichia coli* infection promotes enteric defensin expression via FOXO6-METTL3-m⁶A-GPR161 signalling axis [J]. *RNA Biol*, 2021, 18(4): 576-86.
- [64] ZONG X, ZHAO J, WANG H, et al. Mettl3 deficiency sustains long-chain fatty acid absorption through suppressing Traf6-dependent inflammation response [J]. *J Immunol*, 2019, 202(2): 567-78.
- [65] CHEN Y Y, LEI J, HE S. m⁶A modification mediates mucosal immune microenvironment and therapeutic response in inflammatory bowel disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 692160.
- [66] MA Y R, ZHANG X Y, XUAN B Q, et al. Disruption of CerS6-mediated sphingolipid metabolism by FTO deficiency aggravates ulcerative colitis [J]. *Gut*, 2024, 73(2): 268-81.
- [67] ZHAO M, LI P Y, QIAO D, et al. N⁶-methyladenosine modification of TSC1 mRNA contributes to macrophage polarization regulated by coptisine in DSS-induced ulcerative colitis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 122: 155153.
- [68] XIAO Q F, WU X Y, DENG C W, et al. The potential role of RNA N⁶-methyladenosine in primary Sjögren's syndrome [J]. *Front Med*, 2022, 9: 959388.
- [69] HE F, LIU H X, YU C Y. N⁶-methyladenosine regulator-mediated RNA methylation is involved in primary Sjögren's syndrome immunoinfiltration [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 5242287.
- [70] CHENG L L, LI H L, ZHAN H T, et al. Alterations of m⁶A RNA methylation regulators contribute to autophagy and immune infiltration in primary Sjögren's syndrome [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 949206.
- [71] BEROUKAS D, HISCOCK J, JONSSON R, et al. Subcellular distribution of aquaporin 5 in salivary glands in primary Sjögren's syndrome [J]. *Lancet*, 2001, 358(9296): 1875-6.
- [72] BROWN M A, KENNA T, WORDSWORTH B P. Genetics of ankylosing spondylitis: insights into pathogenesis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2016, 12(2): 81-91.
- [73] XIE Z Y, YU W H, ZHENG G, et al. TNF- α -mediated m⁶A modification of ELMO1 triggers directional migration of mesenchymal stem cell in ankylosing spondylitis [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5373.

- [74] LI Z F, WANG P, LI J T, et al. The N⁶-methyladenosine demethylase ALKBH5 negatively regulates the osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through PRMT6 [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6): 578.
- [75] LUO Q, GUO Y Q, XIAO Q Y, et al. Expression and clinical significance of the m⁶A RNA-binding proteins YTHDF2 in peripheral blood mononuclear cells from new-onset ankylosing spondylitis [J]. *Front Med*, 2022, 9: 922219.
- [76] LUAN Z W, WANG Y S. Association between ankylosing spondylitis and m⁶A methylation [J]. *J Orthop Surg Res*, 2023, 18(1): 757.
- [77] LYU Z W, HUANG B Y, ZHANG J, et al. Suppression of YTHDF2 attenuates autoimmune hepatitis by expansion of myeloid-derived suppressor cells [J]. *J Autoimmun*, 2023, 135: 102993.
- [78] HAN X, LIU L J, HUANG S H, et al. RNA m⁶A methylation modulates airway inflammation in allergic asthma via PTX3-dependent macrophage homeostasis [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 7328.
- [79] HU Y B, LEI L, JIANG L, et al. LncRNAUCA1 promotes keratinocyte-driven inflammation via suppressing METTL14 and activating the HIF-1 α /NF- κ B axis in psoriasis [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(4): 279.
- [80] LICHINCHI G, GAO S, SALETTORE Y, et al. Dynamics of the human and viral m⁶A RNA methylomes during HIV-1 infection of T cells [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1: 16011.
- [81] KENNEDY E M, BOGERD H P, KORNEPATI A V R, et al. Posttranscriptional m⁶A editing of HIV-1 mRNAs enhances viral gene expression [J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 22(6): 830.
- [82] BAEK A, LEE G E, GOLCONDA S, et al. Single-molecule epitranscriptomic analysis of full-length HIV-1 RNAs reveals functional roles of site-specific m⁶As [J]. *Nat Microbiol*, 2024, 9(5): 1340-55.
- [83] PENG Q, QIAO J L, LI W L, et al. Global m⁶A methylation and gene expression patterns in human microglial HMC3 cells infected with HIV-1 [J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e21307.
- [84] SELBERG S, ŽUSINAITE E, HERODES K, et al. HIV replication is increased by RNA methylation METTL3/METTL14/WTAP complex activators [J]. *ACS Omega*, 2021, 6(24): 15957-63.
- [85] KIM G W, IMAM H, KHAN M, et al. N⁶-methyladenosine modification of hepatitis B and C viral RNAs attenuates host innate immunity via RIG-I signaling [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(37): 13123-33.
- [86] KIM G W, IMAM H, KHAN M, et al. HBV-induced increased N⁶ methyladenosine modification of PTEN RNA affects innate immunity and contributes to HCC [J]. *Hepatology*, 2021, 73(2): 533-47.
- [87] MCFADDEN M J, MCINTYRE A B R, MOURELATOS H, et al. Post-transcriptional regulation of antiviral gene expression by N⁶-methyladenosine [J]. *Cell Rep*, 2021, 34(9): 108798.
- [88] ZHAO X, YANG Y, SUN B F, et al. FTO-dependent demethylation of N⁶-methyladenosine regulates mRNA splicing and is required for adipogenesis [J]. *Cell Res*, 2014, 24(12): 1403-19.
- [89] CHEN Y L, BIAN S S, ZHANG J M, et al. HSV-1-induced N⁶-methyladenosine reprogramming via ICP0-mediated suppression of METTL14 potentiates oncolytic activity in glioma [J]. *Cell Rep*, 2024, 43(10): 114756.
- [90] LI C Y, CHEN K X, FANG Q C, et al. Crosstalk between epitranscriptomic and epigenomic modifications and its implication in human diseases [J]. *Cell Genom*, 2024, 4(8): 100605.
- [91] CHEN Y H, FAN W C, LYU Y, et al. METTL14 modulates the progression and ferroptosis of colitis by regulating the stability of m⁶A-modified GPX4 [J]. *Eur J Med Res*, 2025, 30(1): 88.
- [92] WU W Y, YANG H, LI X W, et al. METTL14 is involved in TNF- α -induced inflammation in colorectal epithelial cells via autophagy modulation [J]. *Appl Biochem Biotechnol*, 2024, 196(12): 8453-70.
- [93] FANG X H, ZHANG Y, KE Z L, et al. The m⁶A reader HNRNPC is a key regulator in DSS-induced colitis by modulating macrophage phenotype [J]. *iScience*, 2025, 28(3): 111812.
- [94] WANG K L, LIU F, MUCHU B, et al. E3 ubiquitin ligase RNF180 mediates the ALKBH5/SMARCA5 axis to promote colon inflammation and Th17/Treg imbalance in ulcerative colitis mice [J]. *Arch Pharm Res*, 2024, 47(7): 645-58.
- [95] LI Z, ZHANG L, LIU Y, et al. The GDF6-FTO axis modulates the innate immune and inflammatory response to human respiratory syncytial virus [J]. *iScience*, 2024, 27(10): 111038.
- [96] XUE M G, ZHANG Y X, WANG H T, et al. Viral RNA N⁶-methyladenosine modification modulates both innate and adaptive immune responses of human respiratory syncytial virus [J]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(12): e1010142.
- [97] ZHU L, ZHANG H R, ZHANG X Y, et al. RNA m⁶A methylation regulators in sepsis [J]. *Mol Cell Biochem*, 2024, 479(9): 2165-80.
- [98] ZHANG J M, ZHOU X P, WANG B, et al. METTL3/YTHDF3 m⁶A axis promotes ferroptosis in diabetic kidney disease by stabilizing TfR1 [J]. *J Diabetes Investig*, 2025, 16(9): 1610-22.
- [99] LIN J, FENG J B, SU J L, et al. Mechanism of RBM15 in high glucose-induced pyroptosis of renal tubular epithelial cells [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2025, 29(12): 1724-33.
- [100] ZHENG Y Y, ZHANG Z J, ZHENG D J, et al. METTL14 promotes the development of diabetic kidney disease by regulating m⁶A modification of TUG1 [J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60(11): 1567-80.
- [101] LI Q, MU S J. FTO mediates the diabetic kidney disease progression through regulating the m⁶A modification of NLRP3 [J]. *BMC Nephrol*, 2024, 25(1): 345.