

N⁶-甲基腺苷甲基化修饰在巨噬细胞极化中的研究进展

皮慧^{1,2}, 赵国军²

1. 大理大学基础医学院, 大理 671013; 2. 广州医科大学附属清远医院/清远市人民医院, 清远 511518

专家简介 赵国军, 博士, 教授, 博士生导师; 广州医科大学“南山学者”优秀人才, 广州医科大学附属清远医院(清远市人民医院)心血管研究室主任, 全国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会胆固醇逆向转运专家组成员, 全国分子生物学会脂质与脂蛋白专业委员会青年委员会委员; 主持国家自然科学基金项目 3 项, 省级自然科学基金项目 3 项, 中国博士后科学基金面上项目 1 项, 高等教育本科教学改革工程项目 1 项; 获省级自然科学二等奖 2 项, 市级科技进步二等奖 2 项。在 *Circulation* 等国际知名期刊发表 SCI 论文 50 余篇, 发表教改论文 8 篇; 编写教材 2 部(主编 1 部, 副主编 1 部); 获全国高等医学院校青年教师教学基本功比赛三等奖 1 项, 省级青年教师教学比赛一等奖 1 项, 获省级高校教育教学软件应用大赛一等奖 2 项。



摘要 巨噬细胞极化是指巨噬细胞对特定微环境刺激和信号做出反应而产生不同功能表型的过程, 对组织修复和维持稳态至关重要, 在机体的生理和病理活动中发挥不同的调控功能。N⁶-甲基腺苷(m⁶A)修饰是真核细胞中最常见和最保守的内部共转录修饰, 对细胞命运的调控不可或缺, 通过调节基因的表达, 影响细胞发育、分化、增殖和凋亡等生物过程。近年来, m⁶A 修饰通过其特定的甲基转移酶、去甲基化酶和结合蛋白, 参与巨噬细胞极化的调控过程。本文主要综述 m⁶A 修饰调控巨噬细胞极化的研究进展, 为理解表观遗传修饰调控巨噬细胞极化机制提供新的思路。

关键词: N⁶-甲基腺苷; 表观遗传修饰; 巨噬细胞极化; 免疫调节

中图分类号: R392

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2025)01-0001-08

Research progress on N⁶-methyladenosine methylation modification in macrophage polarization

PI Hui^{1,2}, ZHAO Guojun²

1. Faculty of Basic Medical Sciences, Dali University, Dali 671013, China; 2. Affiliated Qingyuan Hospital, Guangzhou Medical University, Qingyuan People's Hospital, Qingyuan 511518, China

Abstract Macrophage polarization refers to the process by which macrophages acquire different functional phenotypes in response to specific microenvironmental stimuli and signals. This process is crucial for tissue

基金项目: 国家自然科学基金项目(81870337); 广东省自然科学基金面上项目(2024A1515012850)。

第一作者: 皮慧, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病的基础与临床研究。

通信作者: 赵国军, zhaoguojun@gzhmu.edu.cn。

repair and maintaining homeostasis, playing distinct regulatory roles in the body's physiological and pathological activities. N⁶-methyladenosine (m⁶A) modification is the most prevalent and conserved cotranscriptional modification in eukaryotic cells, and it is indispensable for regulating cell fate. By modulating gene expression, m⁶A affects various biological processes such as cell development, differentiation, proliferation, and apoptosis. In recent years, it has been discovered that m⁶A modification plays a key role in regulating macrophage polarization through its specific methyltransferases, demethylases, and binding proteins. This review focuses on the research progress regarding how m⁶A modification regulates macrophage polarization, offering new insights into the epigenetic regulation of macrophage polarization mechanisms.

Keywords: N⁶-methyladenosine; epigenetic modification; macrophage polarization; immunomodulation

巨噬细胞是可塑性最强的造血细胞,对机体发育、维持平衡、组织修复和免疫调节都起着不可忽视的作用。巨噬细胞表型所显示出的谱系范围极为广泛,并根据所接触的微环境刺激,极化为不同的活化状态。巨噬细胞极化是一个高度复杂且精细调控的生物过程,涉及多种细胞内信号分子和通路的相互作用与协调,并且深度参与人类健康的维护和疾病的愈合或恶化。

随着对巨噬细胞基本生物学特性和功能研究的日益深入,许多新的调控机制陆续被揭示。表观遗传调控在巨噬细胞研究领域持续占据重要地位,从早期的DNA甲基化修饰、组蛋白修饰到非编码RNA调控,再到近年来的RNA甲基化修饰,所涉及的众多调控因子均被证实在巨噬细胞极化过程中有重要影响。RNA甲基化修饰是广泛存在于真核细胞中的一种转录后修饰类型,主要包括N¹-甲基腺苷、N⁶-甲基腺苷(N⁶-methyladenosine, m⁶A)、N⁶, 2'-O-二甲基磷酸腺苷、5-甲基胞嘧啶、5-羟甲基胞嘧啶、N⁷-甲基化鸟苷和假尿苷^[1]。m⁶A修饰因其在细胞生物学过程中的核心调控作用以及对多种疾病发生发展的关键影响,已成为分子生物学领域内一个备受瞩目的研究方向。因此,了解m⁶A修饰的分子基础、相关生物学功能以及调控机制对于深入理解巨噬细胞极化具有重要意义,并能为相关疾病如肿瘤、免疫性疾病等提供新颖的治疗策略和靶点。本文主要综述m⁶A修饰的相关定义、研究内容以及在巨噬细胞极化中的作用,为进一步理解m⁶A修饰在细胞生物学过程

中的作用提供重要线索,为相关疾病治疗提供新思路。

1 巨噬细胞极化

巨噬细胞在胚胎发育过程中来源于胚胎卵黄囊或胎儿肝脏前体;在成人造血过程中来源于骨髓血液单核细胞^[2]。巨噬细胞作为一种髓系免疫细胞,对维持体内平衡和控制疾病有重要作用。

巨噬细胞分布广泛,多样性和可塑性是其显著特征,受细胞因子等特定微环境的刺激可发生表型及功能的改变,即巨噬细胞极化。巨噬细胞主要表现出两种极化状态:一种是经典活化的巨噬细胞,也称为促炎或M1型;另一种是交替活化的巨噬细胞,即抗炎或M2型。M1型巨噬细胞主要受到微生物成分,如脂多糖以及1型T辅助细胞因子干扰素- γ 等的刺激而发生极化,通过分泌包括IL-1、IL-6和肿瘤坏死因子- α 等在内的促炎细胞因子,参与清除细菌、病毒和恶性肿瘤细胞等感染性病原体,发挥抗感染和抗肿瘤作用;还可以介导活性氧的产生对周围组织造成损伤,进而影响组织的正常修复和再生过程。M2型巨噬细胞受2型T辅助细胞因子IL-4和IL-13的刺激而发生极化,主要分泌IL-10、精氨酸酶-1和转化生长因子- β ,从而抑制炎症反应;此外,还具有很强的吞噬能力,可以清除引起感染的病原体和细胞碎片,促进组织损伤修复、血管新生和纤维化,诱导伤口愈合;还能够影响肿瘤的形成和发展,发挥免疫调节作用^[3]。

近年来,由于巨噬细胞的替代激活是由不同的刺激诱导的,M2 型巨噬细胞被进一步细分为 M2a、M2b、M2c 和 M2d 四种亚型。M2a 巨噬细胞由 2 型 T 辅助细胞因子诱导产生,分泌 IL-10 和 IL-1 等抗炎细胞因子,具有很强的抗炎作用,并高表达甘露糖受体、促纤维化因子和转化生长因子。M2b 巨噬细胞则是免疫复合物和 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 配体联合刺激的反应产物。高表达抗炎细胞因子 IL-10,也会分泌少量促炎细胞因子,参与免疫调节。在 IL-10、TGF- β 或糖皮质激素的刺激下,M2c 巨噬细胞被激活,释放 IL-10 和五聚蛋白 3 以发挥抗炎作用,并通过表达 Mer 受体激酶以实现高效的渗出。M2d 巨噬细胞极化过程由 IL-6 和 TLR 刺激腺苷 A2A 受体介导,产生 IL-10 和血管内皮生长因子,能够促进血管生成和肿瘤发生发展^[4]。越来越多的研究^[5]结果表明,在动脉粥样硬化病变中,除这两种经典的巨噬细胞极化状态外,还存在包括 M4 型、M (Hb) 型、Mhem 型以及 Mox 在内的多种新型巨噬细胞亚群。这些亚群由巨噬细胞经受不同的刺激极化而来,在动脉粥样硬化的进展过程中发挥不同的

作用。

2 m⁶A 修饰

m⁶A 修饰是真核生物中最丰富的 RNA 转录后修饰类型,由 0.1%~0.4% 的腺苷酸残基组成。m⁶A RNA 甲基化主要富集在 RRm⁶ACH 的共识基序 ([G/A/U] [G/A] m⁶AC [U/A/C]) 上,特别是靠近翻译停止密码子的 3'-UTR 开端^[6]。各种类型的 RNA,包括信使 RNAs、核糖体 RNAs、转移 RNAs、长链非编码 RNAs 和微小 RNAs 都参与了 m⁶A 甲基化^[7]。m⁶A 修饰通过甲基转移酶、去甲基化酶以及特定的结合蛋白三者协同作用,分别添加、移除或识别 m⁶A 修饰位点,从而对 RNA 进行可逆的动态修饰。m⁶A 参与前 mRNA 剪接、3'端加工、细胞核到细胞质的输出、翻译过程的调节、mRNA 的稳定性与衰变以及非编码 RNA 加工等 RNA 代谢的各个环节。此外,m⁶A 修饰在胚胎发育、神经发生、细胞昼夜节律、应激反应、性别决定以及髓细胞分化等哺乳动物的生物学过程中发挥多种关键作用^[8]。m⁶A 修饰过程和分子功能如图 1 所示。

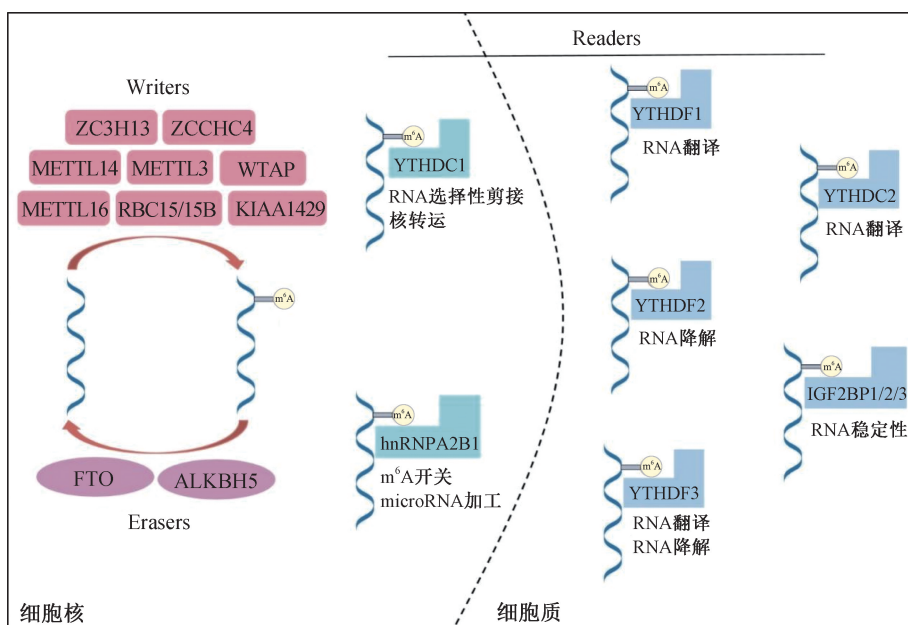


图 1 m⁶A 修饰过程和分子功能

m⁶A 甲基转移酶通过选择性催化甲基与 RNA 特异位点上的碱基结合,介导 m⁶A 修饰过程。甲基转移

酶复合物是一个由三个关键蛋白构成的核心架构,这些蛋白分别是:甲基转移酶样 3 (methyltransferase-like

3, METTL3) 和甲基转移酶样 14 (methyltransferase-like 14, METTL14), 在细胞核内以高度特异性的方式相互作用, 形成稳定的异源二聚体复合体。Wilms 肿瘤 1 相关蛋白 (Wilms tumor 1-associated protein, WTAP), 作为关键接头蛋白, 通过其独特的结构域与 METTL3 和 METTL14 相互作用, 影响细胞内 RNA 的 m^6A 修饰负荷^[9]。此外, 许多调控酶与该异源二聚体相互作用, 如 RNA 结合基序蛋白 15/15B、病毒样 m^6A 甲基转移酶相关蛋白、E3 泛素蛋白连接酶 Hakai 和含锌指 CCCH 结构域蛋白 13、含锌指 CCHC 型 4 和 METTL16^[10]。上述酶与 mRNA 结合, 募集 METTL3-METTL14 复合物, 引导异源二聚体到达靶区, 以提高甲基化效率和精度。

m^6A 去甲基化酶负责去除 RNA 上已存在的 m^6A 修饰。脂肪质量和肥胖相关蛋白 (fat mass and obesity associated protein, FTO) 和 Alk B 同源蛋白 5 (Alk B homolog 5, ALKBH5) 属于 α -酮戊二酸依赖的双加氧酶这一重要酶类家族, 它们的核心特征在于拥有一个高度保守的 α -酮戊二酸/铁依赖结构域, 这一结构域对于执行去甲基化功能至关重要, 不可或缺^[11]。FTO 和 ALKBH5 的表达下调时会导致 m^6A

修饰水平的升高^[12]。在真核细胞中, m^6A 修饰的数量和分布受 m^6A 去甲基化酶的精细调控, mRNA 中的 m^6A 标签可以通过复杂的中间过程被选择性去除, 从而影响细胞的多种生物学过程。

m^6A 结合蛋白可识别并结合 m^6A 修饰的转录本, 通过调控 mRNA 的多个关键过程来影响基因的表达水平^[8]。 m^6A 结合蛋白主要有 YTH21-B 同源性结构域, 包括 YTHDF1-3 和 YTHDC1-2, 异质核糖核蛋白 A2/B1 (heterogenous nuclear ribonucleoprotein A2/B1, hnRNP A2/B1) 以及有三种同系物的胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein, IGF2BP) 结构域。结合蛋白的功能并非一成不变, 而是随着细胞环境的变化而展现出高度的适应性与灵活性。

3 m^6A 修饰与巨噬细胞极化的关系

m^6A 修饰与巨噬细胞极化密切相关, m^6A 修饰通过其甲基转移酶、去甲基化酶和结合蛋白参与巨噬细胞极化的调控。 m^6A 修饰与巨噬细胞极化如图 2 所示。

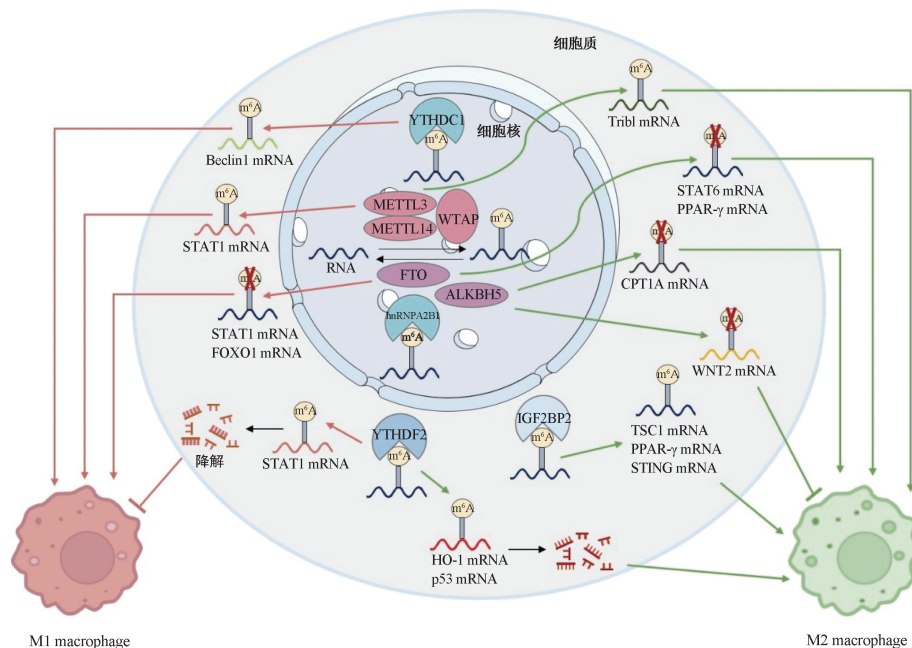


图 2 m^6A 修饰与巨噬细胞极化

3.1 m⁶A 甲基转移酶与巨噬细胞极化

METTL3 通过多种机制影响巨噬细胞的极化。LIU 等^[13]研究发现, 在小鼠巨噬细胞发生 M1 极化后, METTL3 的表达上调, 敲除 METTL3, 可明显抑制 M1 极化, 反而增强 M2 极化。相反, 通过质粒转染可大大促进巨噬细胞的 M1 极化, 减弱巨噬细胞的 M2 极化, 表明 METTL3 在巨噬细胞的 M1 极化中发挥促进作用, 其机制与 METTL3 调控信号转导与转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) mRNA 的甲基化有关。然而, 在另一项研究中, GOU 等^[14]研究发现, 在乳酸存在的条件下, METTL3 的表达被激活并且通过介导其靶基因 tribbles 同源物 1 (Tribbles homolog 1, Trib1) 的 m⁶A 修饰, 促进 THP-1 巨噬细胞 M2 极化。这些结果表明, 在不同的细胞类型和条件刺激下, METTL3 对巨噬细胞的极化可能产生截然相反的结果, 其具体机制仍需进一步探讨。

METTL14 并不具备真正的催化活性, 而是作为 METTL3 的结构支架, 识别特定的 RNA 序列, 稳定甲基转移酶复合物结构, 加强 m⁶A 甲基化的催化作用。METTL14 具有调控蛋白表达的潜力, 其缺失时, 胚胎干细胞内在平衡被打破, 自我更新机制和分化能力受到抑制^[15]。METTL14 对巨噬细胞极化的调控并非直接依赖于 m⁶A 修饰。HUANG 等^[16]研究发现, 在肿瘤微环境中, METTL14 可抑制巨噬细胞的 TLR4 通路, 结合 TLR4 激动剂可诱导巨噬细胞向 M1 极化。LI 等^[17]研究也发现, 在氧糖剥夺/再灌注模型中, METTL14 通过组蛋白乙酰转移酶 p300-干扰素基因刺激因子信号通路促进 M1 极化, METTL14 缺失还可以将巨噬细胞从 M1 型转换为 M2 型。此外, ZHENG 等^[18]研究发现, METTL14 通过核因子-κB (nuclear factor kappa-B, NF-κB)/IL-6 信号通路在动脉粥样硬化的巨噬细胞炎症反应中发挥重要作用, 敲除 METTL14 对巨噬细胞的 M2 极化有促进作用, 能够显著降低巨噬细胞的炎症反应和动脉粥样硬化斑块的发展。

综上所述, METTL14 主要通过信号通路途径促进巨噬细胞向 M1 极化。

WTAP 是甲基转移酶复合物的关键调控亚基,

对启动和引导核斑点的定位至关重要。缺乏 WTAP 会导致甲基转移酶复合物在细胞内的定位和动态平衡发生改变, 降低其与 RNA 的结合效率, 进而导致胚胎分化缺陷和细胞凋亡增加。BAI 等^[19]研究结果表明, 在角膜新生血管形成过程中, WTAP 通过 m⁶A 修饰促进巨噬细胞募集。然而, 相关研究^[20]结果表明, WTAP 调控 M1 极化标志物 IL-6 的表达并不通过 m⁶A 修饰作用, 其机制与促进 NF-κB 核转位有关。

3.2 m⁶A 去甲基化酶与巨噬细胞极化

FTO 是最早发现的 m⁶A 去甲基化酶, 在靶向 RNA 的 m⁶A 残基时表现出高效的氧化去甲基化活性。FTO 依赖的 m⁶A 去甲基化可以通过调节 mRNA 的稳定性、降解和翻译效率从而导致蛋白质水平的升高或降低。GU 等^[21]研究发现, 敲除 FTO 会加速 STAT1 以及过氧化物酶增殖物激活受体 γ 的 mRNA 衰减, 导致 STAT1 在 M1 极化时表达下调, 而 STAT6 和过氧化物酶增殖物激活受体 γ 在 M2 极化时表达下降。此外, LUO 等^[22]研究发现, 在脓毒症患者的单核巨噬细胞中, FTO 表达明显降低, m⁶A 水平升高, 并且与 IL-1β 的表达有一定的关联。FTO 可使叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) mRNA 上的 m⁶A 位点发生去甲基化, 导致 FOXO1 的表达上调, 进一步调控巨噬细胞中 IL-1β 的产生。

ALKBH5 与 FTO 的氧化去甲基化方式不同, 它直接去除 m⁶A 甲基腺苷中的甲基, 通过降低核斑点中的 m⁶A 水平来调节 mRNA 输出和代谢。转录后基因表达的调控策略, 不仅对维持生物体正常的生理功能至关重要, 而且在病理生理条件下也扮演核心角色。ALKBH5 与大多数巨噬细胞极化标记物相关, 并且能促进巨噬细胞的 M2 极化^[23]。SUN 等^[24]研究发现, 结直肠癌肿瘤微环境中 M2 型肿瘤相关巨噬细胞 ALKBH5 mRNA 的表达水平明显升高, ALKBH5 通过去除 m⁶A 修饰上调肉碱棕榈酰转移酶 1A (carnitine palmitoyltransferase 1A, CPT1A) 表达, 进一步促进巨噬细胞 M2 极化。此外, 唐启玲^[25]研究表明, ALKBH5 通过去除鼻咽癌分泌的 WNT2 m⁶A 修饰, 降低 WNT2 mRNA 稳定性, 阻碍巨噬细胞 M2 极化。ALKBH5 对巨噬细胞极化的不同作用可能与

肿瘤微环境有关。

3.3 m⁶A 结合蛋白与巨噬细胞极化

YT521-B 同源性结构域蛋白家族是最早被发现的阅读器蛋白家族,通过调节 RNA 的翻译效率和稳定性,广泛参与转录后调控。目前,相关研究^[26]结果表明,只有 YTHDF2 和 YTHDC1 参与巨噬细胞极化的调控过程。YTHDF2 是活性最高的 m⁶A 结合蛋白,可识别并干扰加工体中含 m⁶A 的 mRNA,从而降低 mRNA 的稳定性。YTHDF2 可以通过特异性介导靶 mRNA 降解来调节脂多糖诱导的巨噬细胞炎症反应。CAI 等^[27]研究发现,YTHDF2 在 M1 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞中均上调,前者阻断 NF-κB、p38 和 c-Jun 氨基末端激酶信号传导抑制极化,后者由于 p53 mRNA 降解增加而刺激极化。HU 等^[28]研究表明,YTHDF2 以依赖 m⁶A 的方式促进血红素加氧酶 1 (Heme oxygenase-1, HO-1) mRNA 的降解,通过这一机制促进巨噬细胞 M2 极化。此外,HUANG 等^[29]研究发现,YTHDF2 与 RNA 结合基序蛋白 4 相互作用,通过降解 m⁶A 修饰的 STAT1 mRNA,抑制巨噬细胞 M1 极化。

YTHDC1 介导 m⁶A 甲基化 mRNA 从细胞核转运到细胞质,可引导启动子近端 RNA 聚合酶 II 暂停工作,对于精确控制基因表达至关重要。ZHOU 等^[30]研究发现,YTHDC1 可能以依赖 m⁶A 的方式稳定自噬相关蛋白 Beclin1 mRNA,从而对 M1 型巨噬细胞极化标记物的表达进行调控。此外,在膀胱癌中,YTHDC1 参与的 m⁶A RNA 代谢过程可能会调节极化细胞因子的水平,从而对 M2 型巨噬细胞的浸润起抑制作用^[31]。

hnRNP A2B1 是 hnRNPs 家族成员,由 2 个结构同源的蛋白(hnRNP A2 和 hnRNP B1)组成,具有紧密的序列相关性和相同的保守结构域。hnRNP A2B1 作为一种关键的核内 m⁶A 阅读器,具备独特的能力来识别并结合那些被 m⁶A 修饰的 RNA 转录本,在 RNA 剪接调控中发挥作用。相关研究^[32]结果表明,hnRNP A2B1 的转录水平在脂多糖处理的巨噬细胞中明显升高并且增强了促炎因子 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 的 RNA 稳定性,从而调控巨噬细胞的 M1 极化。

IGF2BP 是一类在细胞质中表达且高度保守的

m⁶A 结合蛋白,通过增强 mRNA 的稳定性,提高翻译效率。哺乳动物共有 3 种同系物,即 IGF2BP1、IGF2BP2 和 IGF2BP3,其中 IGF2BP1 和 IGF2BP3 在出生后表达极低甚至缺失,仅 IGF2BP2 完成转录后调控基因表达。IGF2BP2 可与多种 RNA,如 mRNAs、miRNAs 和 lncRNAs 相互作用,调节多种生物学过程。IGF2BP2 通过 m⁶A 依赖的方式靶向结节硬化复合物 (Tuberous sclerosis complex, TSC1) 和 PPARγ,诱导 M1 型巨噬细胞转换为 M2 型巨噬细胞^[33]。在结直肠癌中,IGF2BP2 与环状 RNA 天冬氨酸 β 羟化酶相互作用,增强 m⁶A 修饰的 STING mRNA 的稳定性,从而促进巨噬细胞 M2 极化^[34]。

4 结束语

巨噬细胞在免疫系统中扮演着不可缺少的角色,无论是在先天性免疫还是获得性免疫中都具有决定性的作用。表观遗传修饰在巨噬细胞极化的复杂信号传导与精细调节过程中占据举足轻重的地位,但目前对巨噬细胞极化的表观遗传调控的研究仍然较少。此外,控制巨噬细胞极化的表观遗传机制非常复杂,其中 RNA 甲基化修饰又包括多种修饰类型,每种修饰具有自己特定的修饰酶、去修饰酶和结合蛋白,具有不同的调节功能,甚至相同的 m⁶A 修饰酶在不同细胞和不同刺激下会出现相反的调控作用。除 m⁶A 修饰外,其他 RNA 甲基化修饰与巨噬细胞极化的关系还未被全面揭示,许多修饰基因在巨噬细胞极化中的具体作用尚不清楚,亟待科学研究的深入探索。目前,对巨噬细胞极化的研究主要集中在传统分类 M1 型和 M2 型上,对其他极化表型的调控机制尚未阐明。今后,对 RNA 甲基化修饰在巨噬细胞极化过程中的调控作用进行系统深入的研究,可以为阐明巨噬细胞极化机制和防治相关疾病提供新的思路。

参考文献

- [1] GATSIOU A, STELLOS K. RNA modifications in cardiovascular health and disease [J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(5): 325-346.
- [2] LOCATI M, CURTALE G, MANTOVANI A. Diversity,

- mechanisms, and significance of macrophage plasticity[J]. *Annu Rev Pathol*, 2020,15: 123–147.
- [3] LUO M, ZHAO F K, CHENG H, et al. Macrophage polarization: an important role in inflammatory diseases[J]. *Front Immunol*, 2024,15: 1352946.
- [4] ZHANG Q D, SIOUD M. Tumor-associated macrophage subsets: shaping polarization and targeting[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(8):7493.
- [5] WU J Y, HE S P, SONG Z K, et al. Macrophage polarization states in atherosclerosis[J]. *Front Immunol*, 2023,14: 1185587.
- [6] AN Y Y, DUAN H. The role of m⁶A RNA methylation in cancer metabolism[J]. *Mol Cancer*, 2022,21(1):14.
- [7] LI L M, CHEN S S, LI J H, et al. Characterization of m⁶A-related lncRNA signature in neuroblastoma[J]. *Front Pediatr*, 2022,10: 927885.
- [8] JIANG X L, LIU B Y, NIE Z, et al. The role of m⁶A modification in the biological functions and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021,6(1):74.
- [9] 钱晓芬,曾平,刘金富,等.m⁶A RNA 甲基化修饰相关酶的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2023,39(5):1073–1084.
- [10] WANG T Y, KONG S, TAO M, et al. The potential role of RNA N⁶-methyladenosine in Cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2020,19(1):88.
- [11] GUO J C, ZHAO L, DUAN M Q, et al. Demethylases in tumors and the tumor microenvironment: key modifiers of N⁶-methyladenosine methylation[J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2024,174: 116479.
- [12] YE M J, CHEN J H, LU F Y, et al. Down-regulated FTO and ALKBH5 co-operatively activates FOXO signaling through m⁶A methylation modification in HK2 mRNA mediated by IGF2BP₂ to enhance glycolysis in colorectal cancer[J]. *Cell Biosci*, 2023,13(1):148.
- [13] 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.
- [14] GOU Y L, WANG H, WANG T, et al. Ectopic endometrial stromal cells-derived lactate induces M2 macrophage polarization via Mettl3/Trib1/ERK/STAT3 signalling pathway in endometriosis[J]. *Immunology*, 2023,168(3): 389–402.
- [15] TOOLEY J G, CATLIN J P, TOOLEY C E S. METTLing instem cell and cancer biology[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023,19(1):76–91.
- [16] HUANG X, WANG L T, GUO H Y, et al. Macrophage membrane-coated nanovesicles for dual-targeted drug delivery to inhibit tumor and induce macrophage polarization[J]. *Bioact Mater*, 2023,23: 69–79.
- [17] LI Y M, LI J C, YU Q, et al. METTL14 regulates microglia/macrophage polarization and NLRP3 inflammasome activation after ischemic stroke by the KAT3B-STING axis[J]. *Neurobiol Dis*, 2023,185: 106253.
- [18] ZHENG Y, LI Y Q, RAN X W, et al. Mettl14 mediates the inflammatory response of macrophages in atherosclerosis through the NF-κB/IL-6 signaling pathway[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022,79(6):311.
- [19] BAI Y H, JIAO X H, HU J G, et al. WTAP promotes macrophage recruitment and increases VEGF secretion via N⁶-methyladenosine modification in corneal neovascularization[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2023,1869(6):166708.
- [20] LONG H J, LIN H Y, ZHENG P, et al. WTAP mediates the anti-inflammatory effect of Astragalus mongholicus polysaccharide on THP-1 macrophages[J]. *Front Pharmacol*, 2022,13: 1023878.
- [21] GU X F, ZHANG Y W, LI D, et al. N⁶-methyladenosine demethylase FTO promotes M1 and M2 macrophage activation[J]. *Cell Signal*, 2020,69: 109553.
- [22] LUO J H, WANG F X, SUN F, et al. Targeted inhibition of FTO demethylase protects mice against LPS-induced septic shock by suppressing NLRP3 inflammasome[J]. *Front Immunol*, 2021,12: 663295.
- [23] AN Y Y, DUAN H. ALKBH5 modulates macrophages polarization in tumor microenvironment of ovarian cancer[J]. *J Ovarian Res*, 2024,17(1):84.
- [24] SUN M M, YUE Y Z, WANG X P, et al. ALKBH5-mediated upregulation of CPT1A promotes macrophage fatty acid metabolism and M2 macrophage polarization, facilitating malignant progression of colorectal cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2024,437(1):113994.
- [25] 唐启玲.ALKBH5 通过去除 WNT2 m⁶A 修饰抑制巨噬细胞 M2 型极化和鼻咽癌的恶性进展[D].长沙:中南大学,2023.

- [26] YU R Q, LI Q M, FENG Z H, et al. m⁶A reader YTHDF2 regulates LPS-induced inflammatory response [J]. *Int J Mol Sci*, 2019,20(6):1323.
- [27] CAI L H, LI D, FENG Z H, et al. Ythdf2 regulates macrophage polarization through NF- κ B and mapk signaling pathway inhibition or p53 degradation[J]. *Dis Markers*, 2022,2022: 3153362.
- [28] HU L, YU Y F, SHEN Y Y, et al. Ythdf2 promotes pulmonary hypertension by suppressing Hmox1-dependent anti-inflammatory and antioxidant function in alveolar macrophages[J]. *Redox Biol*, 2023,61: 102638.
- [29] HUANG F N, ZHENG W Y, XU Z Y, et al. RBM4 regulates M1 macrophages polarization through targeting STAT1-mediated glycolysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020,83: 106432.
- [30] ZHOU L, ZHANG L, LV Y, et al. YTHDC1 inhibits autophagy-dependent NF- κ B signaling by stabilizing Beclin1 mRNA in macrophages [J]. *J Inflamm (lond)*, 2024, 21(1):22.
- [31] ZHAO L M, HAN D Y, ZHU J H, et al. The RNA m⁶A-binding protein YTHDC1 is downregulated and associated with M2 macrophage infiltration in muscle-invasive bladder cancer [J]. *Clin Med Insights Oncol*, 2023, 17: 11795549231203150.
- [32] MENG M Y, CAO Y X, ZHANG Y K, et al. HnRN-PA2B1 aggravates inflammation by promoting M1 macrophage polarization[J]. *Nutrients*, 2023,15(7):1555.
- [33] WANG X, JI Y G, FENG P P, et al. The m⁶A reader IGF2BP2 regulates macrophage phenotypic activation and inflammatory diseases by stabilizing TSC1 and PPAR γ [J]. *Adv Sci*, 2021,8(13):2100209.
- [34] ZHANG Y T, GUO J K, ZHANG L Y, et al. CircASPH enhances exosomal STING to facilitate M2 macrophage polarization in colorectal cancer [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, 29(12):1941–1956.
- [收稿日期:2024-09-04]
- [责任编辑:杨建香 英文编辑:张勇]