

# RNA修饰在结直肠癌中的研究进展：从分子机制到临床转化

王延刚<sup>1</sup>, 杨泽旭<sup>1</sup>, 田一凡<sup>2</sup>, 于照祥<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>西安医学院第一附属医院普通外科, 陕西 西安

<sup>2</sup>西安医学院第一附属医院全科医学, 陕西 西安

收稿日期: 2026年1月12日; 录用日期: 2026年2月6日; 发布日期: 2026年2月13日

## 摘要

结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一, 侵袭性强、致死率高。RNA修饰是目前的一个研究热点, 其在结直肠癌的恶性生物学中发挥重要调控作用。RNA修饰由一系列书写蛋白、阅读蛋白和擦除蛋白的协同作用动态且可逆地调节。本文就近年来RNA相关修饰在结直肠癌领域的相关研究作一综述, 为结直肠癌发病机制及其治疗的研究提供新的方向。

## 关键词

RNA修饰, 结直肠癌, 结直肠癌的发生, 肿瘤微环境, 综述

# Research Progress of RNA Modification in Colorectal Cancer: From Molecular Mechanism to Clinical Translation

Yangang Wang<sup>1</sup>, Zexu Yang<sup>1</sup>, Yifan Tian<sup>2</sup>, Zhaoxiang Yu<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

<sup>2</sup>General Department, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: January 12, 2026; accepted: February 6, 2026; published: February 13, 2026

## Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors in the world, with strong invasiveness and high mortality rate. RNA modification is a research hotspot at present, and it plays an

\*通讯作者。

文章引用: 王延刚, 杨泽旭, 田一凡, 于照祥. RNA修饰在结直肠癌中的研究进展: 从分子机制到临床转化[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2756-2765. DOI: 10.12677/acm.2026.162687

**important regulatory role in the malignant biology of colorectal cancer. RNA modification is dynamically and reversibly regulated by the synergistic action of a series of writing, reading, and erasing proteins. In this paper, the related research of RNA-related modification in the field of colorectal cancer in recent years is reviewed, which provides a new direction for the research of pathogenesis and treatment of colorectal cancer.**

## Keywords

**RNA Modification, Colorectal Cancer, The Occurrence of Colorectal Cancer, Tumor Microenvironment, Review**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

结直肠癌是全球范围内发病率和死亡率均位居前列的恶性肿瘤。尽管手术、化疗、放疗及靶向治疗等综合治疗策略不断进步，但肿瘤复发、转移及化疗耐药仍是导致患者预后不良的主要挑战。因此，深入探究结直肠癌发生发展的分子机制，寻找新的诊断标志物和治疗靶点，对于改善患者生存结局具有至关重要的意义。近年来，表观转录组学，尤其是 RNA 修饰的研究，为理解肿瘤生物学提供了全新的视角。RNA 修饰是指在转录后对 RNA 分子进行化学修饰的过程，它不改变 RNA 的序列，但能动态、可逆地调控 RNA 的代谢命运，包括稳定性、剪接、出核运输及翻译效率等，从而广泛影响基因表达和细胞功能。

在众多 RNA 修饰中，N6-甲基腺苷(m6A)是目前研究最为深入的真核生物信使 RNA (mRNA)内部修饰。m6A 修饰由“写入蛋白”(Writers, 如 METTL3/METTL14 复合物、METTL16)催化, 可被“擦除蛋白”(Erasers, 如 FTO、ALKBH5)去除, 并被“阅读蛋白”(Readers, 如 YTHDF 家族、IGF2BP 家族)识别, 进而执行其生物学功能。大量研究证实, m6A 修饰在细胞增殖、分化、干细胞自我更新以及肿瘤发生中扮演着关键角色。在结直肠癌中, m6A 修饰相关蛋白的表达失调与肿瘤生长、侵袭转移、化疗耐药及免疫微环境重塑密切相关[1]。例如, METTL3 在结直肠癌组织中常呈高表达, 并与不良预后相关, 其通过 m6A 依赖的方式调控下游靶基因, 驱动肿瘤进展[1]。

除 m6A 外, 其他类型的 RNA 修饰, 如 5-甲基胞嘧啶(m5C)、N4-乙酰胞苷(ac4C)和假尿嘧啶( $\Psi$ ), 也逐渐成为肿瘤研究的新热点。m5C 修饰由 NSUN 家族蛋白等催化, 影响 RNA 的稳定性和翻译[2]。ac4C 修饰目前已知的主要写入蛋白是 NAT10, 它通过增强靶 mRNA 的翻译效率参与肿瘤进程[3]。 $\Psi$  则由假尿嘧啶合酶家族(如 PUS7)催化, 能够调节 RNA 的结构和功能[4] [5]。这些非 m6A 修饰在结直肠癌中的具体作用和机制正在被逐步揭示, 构成了一个复杂而精细的基因表达调控网络。

本综述旨在系统阐述 RNA 修饰, 特别是 m6A、m5C、ac4C 与  $\Psi$ , 在结直肠癌发生发展中的关键作用。文章将深入探讨 m6A 修饰如何调控肿瘤干细胞特性、化疗耐药性, 以及其与肿瘤微环境及免疫调控的相互作用。同时, 将概述非 m6A 修饰在结直肠癌进展中的新兴角色。最后, 将聚焦于 RNA 修饰在结直肠癌诊断、预后评估和治疗靶点开发方面的临床转化潜力, 以期对结直肠癌的精准诊疗提供新的理论依据和策略方向。

## 2. RNA 修饰在结直肠癌发生发展中的关键作用: m6A、m5C、ac4C 与 $\Psi$

RNA 修饰构成了一个复杂的表观转录组调控层, 在结直肠癌的发生和发展中发挥着多方面的驱动作

用。m6A 作为核心修饰,其调控网络的异常是结直肠癌恶性表型的重要基础。m6A 修饰的水平动态变化直接影响下游癌基因或抑癌基因的表达。例如,致癌性重金属镉能够通过上调 m6A 去甲基化酶 ALKBH5 的表达,降低整体 m6A 甲基化水平。ALKBH5 特异性去甲基化并 destabilizes AXIN2 mRNA,导致 AXIN2 蛋白表达下降,进而异常激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路,最终促进结肠癌细胞的干细胞特性富集和增殖[6]。这一 ALKBH5-m6A-AXIN2-Wnt/ $\beta$ -catenin 轴揭示了环境致癌物通过干预 RNA 表观修饰促进肿瘤发生的新机制。

m6A 修饰相关蛋白的功能异常广泛参与结直肠癌的进展。甲基转移酶 METTL3 被证实是关键的促癌因子。其表达上调可通过 m6A 依赖的方式稳定多种促癌 mRNA。研究发现, RNA 结合蛋白 GIGYF2 通过上调 METTL3,促进其对内质网应激相关蛋白 1 (SERP1) mRNA 的 m6A 修饰。修饰后的 SERP1 mRNA 被阅读蛋白 IGF2BP2 识别并稳定,导致 SERP1 蛋白表达增加,进而激活 STAT3 信号通路,驱动结直肠癌细胞的增殖和迁移[7]。另一项研究则发现, METTL3 介导的 m6A 修饰对于长链非编码 RNA lnc-CRAT40 的稳定性至关重要,而 lnc-CRAT40 通过招募 YBX1 至 RelA 启动子激活 NF- $\kappa$ B 信号,促进结直肠癌进展[8]。这些发现凸显了 METTL3 在多个致癌通路中的核心枢纽地位。

除了经典的 METTL3/METTL14 复合物,其他 m6A 写入蛋白也扮演着重要角色。METTL16 在结直肠癌中表达上调,并与不良预后和脂质代谢异常相关。其通过 m6A 修饰稳定 TM7SF2 mRNA (依赖 IGF2BP1/2),上调 TM7SF2 表达,从而驱动脂质代谢重编程,促进肿瘤细胞增殖和侵袭[9]。更有趣的是,研究还发现了具有“兼职”功能的 m6A 甲基转移酶。酪氨酸代谢酶 4-羟基苯丙酮酸双加氧酶 (HPD) 被证实能够催化 m6A 修饰,并通过甲基化 SLC7A11 和 GPX4 的 mRNA 来保护结直肠癌细胞免于铁死亡,揭示了代谢与表观转录组调控的交叉对话[10]。

m6A 去甲基化酶 FTO 和 ALKBH5 作为“擦除者”,通过去除 m6A 修饰发挥促癌或抑癌作用。FTO 通过介导集落刺激因子 3 (CSF3) mRNA 的去甲基化,下调其表达,进而抑制下游松弛素-2 (RLN2) 的表达,最终减弱中性粒细胞胞外陷阱形成 (NETosis) 和肿瘤发生[11]。而 ALKBH5 则被发现在结直肠癌干细胞中高表达,并通过去甲基化 FAM84A mRNA 导致其降解。FAM84A 原本通过促进  $\beta$ -catenin 的泛素化降解来抑制干细胞特性,因此 ALKBH5 的上调解除了对干性的抑制,促进了肿瘤发生和化疗耐药[12]。

非 m6A 修饰在结直肠癌中的作用日益受到关注。m5C 修饰主要由 NSUN 家族基因编码的写入蛋白催化。NSUN2 是其中研究最为深入的成员,在肺癌、肝癌和结直肠癌等多种癌症中表现出促癌效应,通过影响 m5C 甲基化水平调控肿瘤生长、转移和化疗耐药[2]。ac4C 修饰的写入蛋白 NAT10 在结直肠癌进展中起关键作用。NAT10 通过其乙酰转移酶活性,乙酰化 PPAN mRNA 的特定位点,从而增强 PPAN 的翻译效率。同时, NAT10 还促进 ac4C 修饰的 MYC mRNA 的翻译, MYC 蛋白反过来又能激活 PPAN 的转录,形成一个正反馈环路,共同促进结直肠癌的恶性表型和 DNA 损伤修复[3]。假尿嘧啶 ( $\Psi$ ) 修饰由 PUS7 等酶催化。在结直肠癌细胞中, PUS7 介导 7SK 小核 RNA 的假尿苷化,这一修饰水平的降低会促进转录延伸因子 P-TEFb 从 7SK 复合物中解离,增强 RNA 聚合酶 II 的转录延伸,从而促进细胞存活并降低对 5-氟尿嘧啶的敏感性[4]。这些发现共同描绘了一幅由多种 RNA 修饰共同编织的、精细调控结直肠癌发生发展的分子图谱。

### 3. m6A 修饰在结直肠癌肿瘤干细胞特性与化疗耐药中的调控机制

肿瘤干细胞是结直肠癌发生、复发和化疗耐药的核心细胞亚群,具有自我更新、多向分化和无限增殖的潜能。m6A 修饰通过动态调控关键干性相关基因的表达,深刻影响着 CSC 的维持和功能,是连接表观转录组与肿瘤干细胞生物学的关键桥梁。研究表明, m6A 阅读蛋白 YTHDF1 在结直肠癌组织中高表达,且与 CD133、LGR5 等干细胞标志物表达正相关。YTHDF1 通过识别并结合 m6A 修饰的 NOTCH1

mRNA, 促进其翻译, 从而激活 NOTCH 信号通路。NOTCH 信号通路的增强显著促进了 CSC 的自我更新能力和体内成瘤潜能。更重要的是, YTHDF1 过表达通过这一机制抑制了 CSC 在奥沙利铂和 5-氟尿嘧啶处理下的凋亡和 DNA 损伤, 从而介导了化疗耐药[13]。在动物模型中, 靶向抑制 YTHDF1 能够有效增敏化疗药物的疗效, 这为克服耐药提供了新思路。

m6A 去甲基化酶 ALKBH5 是另一个调控结直肠癌干细胞特性的关键因子。其在 CSC 中高表达, 并通过去甲基化作用下调 FAM84A mRNA 的稳定性。FAM84A 蛋白能够与  $\beta$ -catenin 相互作用, 促进其泛素化降解, 从而抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路和干细胞特性。因此, ALKBH5 的上调解除了 FAM84A 对干性的抑制, 促进了 CSC 的自我更新。在致癌物诱导的小鼠模型中, 肠道干细胞特异性敲除 *Alkbh5* 可显著抑制肿瘤发生, 而过表达则加速癌变。同样, ALKBH5 介导的干性增强也导致了 CSC 对化疗药物的抵抗[12]。靶向 ALKBH5, 无论是通过基因敲除还是纳米颗粒递送 siRNA, 都能与化疗产生协同作用, 诱导肿瘤消退。

m6A 修饰系统不仅直接调控干性基因, 还通过影响细胞死亡途径间接促进耐药。研究发现, ATP 柠檬酸裂解酶(ACLY)的去乙酰化在结直肠癌化疗耐药中至关重要。去乙酰化的 ACLY 易位至细胞核, 与 RNA 结合蛋白 RBM15 结合, 促进促凋亡蛋白 NOXA (PMAIP1) mRNA 的 m6A 甲基化。这一修饰降低了 NOXA mRNA 的稳定性, 使其表达下调, 从而削弱了化疗药物诱导的凋亡反应, 导致耐药[14]。此外, 热休克蛋白 90 (HSP90)通过与其客户蛋白 METTL3 相互作用, 稳定 METTL3 蛋白水平。抑制 HSP90 会导致 METTL3 被泛素化降解, 进而降低 MYC mRNA 的 m6A 修饰水平和稳定性, 抑制肿瘤细胞增殖、干性和侵袭。而 MYC 的稳定剂可以部分逆转 METTL3 抑制带来的效应[15]。这揭示了蛋白质稳态系统与 m6A 修饰网络协同调控致癌转录因子, 进而影响化疗反应的复杂机制。

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, 其抵抗也与化疗耐药相关。乳酸通过诱导组蛋白 H3K18 乳酸化修饰, 转录激活胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 (IGF2BP2)的表达。IGF2BP2 作为 m6A 阅读蛋白, 能够结合并稳定核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2)的 mRNA, 导致 Nrf2 蛋白水平升高。Nrf2 是抗氧化反应的关键调节因子, 其上调增强了结直肠癌细胞对铁死亡的抵抗[16]。这一乳酸-IGF2BP2-Nrf2 轴将代谢产物、表观遗传修饰和 RNA 表观修饰联系起来, 共同构筑了细胞死亡抵抗的防线。综上所述, m6A 修饰通过多层次、多通路的网络化调控, 稳固了结直肠癌干细胞的生存状态并赋予其强大的耐药能力, 针对该网络中关键节点的干预有望成为逆转耐药的有效策略。

#### 4. m6A 修饰与结直肠癌肿瘤微环境及免疫调控的相互作用

肿瘤微环境是一个由肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞及细胞外基质等构成的复杂生态系统, 在肿瘤进展和免疫逃逸中起着决定性作用。m6A 修饰不仅调控肿瘤细胞自身的行为, 还深刻影响着 TME 的构成和功能, 尤其是免疫细胞的浸润与活性。研究表明, m6A 修饰参与调控髓源性抑制细胞的分化。在结直肠癌患者和荷瘤小鼠模型中, MO-MDSC 内的 Smad3 表达显著下调, 这阻碍了其向成熟巨噬细胞或树突状细胞的分化, 从而维持了免疫抑制状态。机制上, TGF- $\beta$ 1 通过非经典 PI3K/AKT 通路促进 MO-MDSC 扩增, 而 METTL3 介导的 m6A 修饰则 destabilizes Smad3 mRNA, 导致其表达降低, 抵消了 Smad3 过表达促进分化的作用[17]。这揭示了 m6A 修饰通过干预关键转录因子 mRNA 的稳定性, 直接调控免疫抑制性细胞命运的机制。

肿瘤相关巨噬细胞是 TME 中另一类重要的免疫调节细胞。前述乳酸-IGF2BP2-Nrf2 轴不仅赋予肿瘤细胞铁死亡抵抗, 同时也在 TAM 中发挥作用。乳酸驱动的 IGF2BP2 上调同样发生在 TAM 中, 并促进其向 M2 型(免疫抑制型)极化, 进一步营造了有利于肿瘤生长的免疫抑制微环境[16]。此外, m6A 修饰还能通过影响细胞因子网络调节免疫反应。FTO 介导的 CSF3 mRNA 去甲基化, 下调了 CSF3 的表达, 进

而抑制了其下游靶点 RLN2。RLN2 的减少抑制了中性粒细胞的 NETosis 过程，而 NETosis 被认为可能促进肿瘤炎症和转移。因此，FTO 通过这一途径发挥了抑制肿瘤发生的作用[11]。这提示 m6A 修饰对免疫细胞功能的影响具有背景依赖性，同一分子在不同情境下可能产生相反的免疫调节效果。

m6A 修饰还介导了肿瘤细胞与癌症相关成纤维细胞之间的双向通讯。CAF 来源的细胞外囊泡富含环状 RNA circTAX1BP1，其被递送至结直肠癌细胞后，能够结合 m6A 甲基转移酶复合物组分 VIRMA，并招募 AARS2 促进 VIRMA 在特定赖氨酸位点的乳酸化修饰。乳酸化的 VIRMA 增强了转录因子 SP1 mRNA 的 m6A 修饰和稳定性。SP1 蛋白则促进 TGF- $\beta$  的转录，一方面增强肿瘤细胞的上皮-间质转化，另一方面以旁分泌形式作用于 CAF 中的一个特定亚群(ITGA11 + myCAFs)，激活其 TGF- $\beta$  信号通路，促进细胞外基质重塑和更多 EV-circTAX1BP1 的释放，从而形成一个驱动结直肠癌肝转移的正反馈环路[18]。这项研究精彩地阐释了代谢修饰(乳酸化)、RNA 修饰(m6A)和细胞间通讯(EV)如何交织在一起，共同塑造促转移的微环境。

全面的表观转录组学分析也为理解 m6A 修饰与免疫微环境的关联提供了系统视角。通过对结直肠癌样本的 MeRIP-seq 数据分析，研究者鉴定出一系列 m6A 修饰与表达同时发生改变的基因，这些基因特征具有预后预测价值，并且与肿瘤微环境中的免疫细胞浸润谱及免疫检查点调控显著相关[19]。例如，SIM2 被确定为关键候选基因，其在肿瘤和 M2 型巨噬细胞中 m6A 修饰和表达水平均升高，受写入蛋白 NTMT1 和阅读蛋白 YTHDF1 调控，沉默甲基化的 SIM2 能显著抑制肿瘤生长[19]。这些发现将特定的 m6A 修饰事件与整体的免疫景观联系起来，表明靶向 m6A 修饰可能是一种有潜力的免疫治疗增敏策略。甲基转移酶 METTL16 也被认为能够调节肿瘤微环境，可能影响免疫细胞浸润和免疫检查点表达，但其在结直肠癌中的具体免疫调控机制仍需进一步探索[20]。总之，m6A 修饰是肿瘤细胞与微环境对话的重要语言，解码这一语言将为开发针对 TME 的联合治疗策略开辟新途径。

## 5. 非 m6A 修饰在结直肠癌进展中的新兴角色

随着表观转录组学研究的深入，除 m6A 之外的其他 RNA 修饰在结直肠癌中的作用逐渐浮出水面，揭示了更为复杂的基因表达调控网络。m5C 修饰作为一种广泛存在于各类 RNA 中的可逆修饰，主要由 NSUN 家族蛋白催化。NSUN 家族成员(NSUN1-7)在多种癌症中表达存在差异，并能通过调节 m5C 甲基化影响肿瘤生长、转移和化疗耐药[2]。其中，NSUN2 是研究最为广泛的成员，在结直肠癌等多种实体瘤中发挥促癌作用。尽管具体机制在所提供的摘要中未详细阐述，但 NSUN2 作为主要的 m5C 写入蛋白，其异常表达很可能通过改变特定靶 RNA(如癌基因或抑癌基因的 mRNA、tRNA、rRNA 等)的稳定性、定位或翻译效率，从而参与结直肠癌的恶性进程。对 NSUN 家族基因功能的进一步解析，将有助于揭示 m5C 修饰在结直肠癌中的特异性调控网络。

ac4C 修饰是近年来备受关注的 RNA 修饰之一，其已知的唯一写入蛋白是 NAT10。在结直肠癌中，NAT10 被证明是一个关键的调控蛋白。它通过其乙酰转移酶活性，直接催化 PPAN mRNA 上特定胞苷位点(C744 和 C747)的乙酰化，从而显著增强 PPAN 的翻译效率。同时，NAT10 还促进 ac4C 修饰的 MYC mRNA 的翻译。MYC 蛋白作为转录因子，又能结合到 PPAN 基因的启动子区域，激活 PPAN 的转录。新发现的 ac4C 阅读蛋白 MYBBP1A 则介导了 NAT10 对 PPAN 和 MYC 翻译的促进作用。这样，NAT10、MYC 和 PPAN 之间形成了一个高效的正反馈调控环路，共同驱动结直肠癌细胞的恶性表型并增强其 DNA 损伤修复能力，从而促进肿瘤进展[3]。这项研究不仅确立了 ac4C 修饰在结直肠癌中的重要作用，还揭示了其通过调控翻译效率这一独特机制影响肿瘤生物学行为。

假尿嘧啶( $\Psi$ )是真核生物中最丰富的 RNA 修饰，由假尿嘧啶合酶家族催化，能影响 RNA 的结构、稳定性和功能。PUS7 是其中重要的成员，其异常表达与包括结肠癌在内的多种癌症相关[5]。在结直肠癌细

胞中, PUS7 介导 7SK 小核 RNA 的假尿苷化。7SK snRNA 是调控 RNA 聚合酶 II 转录暂停的关键因子。PUS7 的缺失导致 7SK  $\Psi$  化水平降低, 这会促进正性转录延伸因子 b 复合物从 7SK 上解离。游离的 P-TEFb 进而增加 RNA 聚合酶 II 羧基末端结构域丝氨酸 2 的磷酸化, 增强转录延伸。在结直肠癌背景下, PUS7 缺失导致的 7SK 低  $\Psi$  化, 能够促进 KLF6/DDIT3 介导的细胞凋亡, 并增加癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性[4]。这表明, 靶向 PUS7 或操纵特定的  $\Psi$  修饰位点, 可能成为克服化疗耐药的新方法。

此外, RNA 修饰与 DNA 甲基化、组蛋白修饰等表观遗传机制之间存在复杂的交互对话。长链非编码 RNA 作为重要的表观调控分子, 与 DNA 甲基化、RNA 甲基化、组蛋白修饰等存在 intricate 的相互作用, 共同参与结直肠癌的增殖、凋亡、侵袭和转移等过程[21]。例如, METTL3 催化的 m6A 修饰可以稳定特定的 lncRNA (如 lnc-CRAT40), 而这些 lncRNA 又能通过招募转录因子或染色质修饰复合物来影响基因转录, 形成跨层次的调控环路[8]。对 DNA、RNA m6A 和组蛋白甲基化调控酶及其交互作用的系统回顾指出, 这些甲基化过程在结直肠癌的发生、复发、转移、放化疗抵抗及免疫调节中均扮演重要角色, 其上游调控机制和彼此间的串扰是当前研究的前沿方向[22]。因此, 非 m6A 修饰并非孤立存在, 它们与 m6A 修饰以及其他表观遗传层共同构成了一个立体的、动态的调控体系, 协同驱动结直肠癌的进展。

## 6. RNA 修饰在结直肠癌中的临床转化潜力: 诊断、预后与治疗靶点

RNA 修饰及其调控蛋白的异常与结直肠癌的发生发展密切相关, 这为其临床转化应用奠定了坚实的生物学基础。在诊断和预后评估方面, RNA 修饰相关分子展现出巨大的潜力。多个研究证实, 特定的 m6A 修饰相关蛋白在结直肠癌组织中的表达水平与患者预后显著相关。例如, METTL3 的高表达与不良预后相关, 可作为潜在的预后生物标志物[1]。类似的, METTL16 的上调也与结直肠癌患者较差的生存结局和脂质代谢异常相关[9]。YTHDF1 蛋白表达与干细胞标志物 CD133、LGR5 正相关, 提示其高表达可能预示着更具侵袭性的肿瘤类型和更差的化疗反应[13]。除了蛋白质水平, RNA 修饰本身的动态变化也具有诊断价值。通过对结直肠癌组织进行全面的 m6A 测序分析, 研究者鉴定出一个由多个 m6A 修饰基因组成的特征, 该特征能够预测患者预后[19]。这提示, 基于多个 RNA 修饰相关分子构建的分子标签, 可能比单一标志物具有更高的预测准确性。

在液体活检领域, 检测循环中 RNA 的修饰水平为无创诊断提供了新思路。一项研究开发了一种基于滚环扩增和 N-乙酰基标记策略的高灵敏度电化学传感器, 用于检测极低丰度的 m6A 修饰 microRNA-17-5p。该传感器成功检测了结直肠癌组织总 RNA 中的目标分子, 展示了其在临床诊断, 特别是胃肠道癌症的即时检测中的应用前景[23]。随着检测技术的不断进步, 未来有望通过检测血液、粪便等样本中特定 RNA 的修饰谱, 实现结直肠癌的早期筛查和疗效监测。

在治疗靶点开发方面, 靶向 RNA 修饰调控网络为克服当前治疗瓶颈提供了新的策略。针对 m6A “写入-擦除-阅读”轴上的关键蛋白进行干预, 是当前研究的热点。例如, 靶向去甲基化酶 ALKBH5, 无论是通过基因敲除还是使用纳米颗粒递送 siALKBH5, 都能在临床前模型中显著抑制肿瘤干性, 并与化疗药物产生协同作用, 诱导肿瘤消退[12]。同样, 靶向阅读蛋白 YTHDF1, 利用 VNP 封装 siYTHDF1 或天然化合物丹酚酸 C, 也能抑制肿瘤生长并增强奥沙利铂或 5-氟尿嘧啶的疗效[13]。这些研究为开发小分子抑制剂或基于核酸的药物奠定了理论基础。

针对非 m6A 修饰通路的干预也显示出治疗潜力。抑制 ac4C 写入蛋白 NAT10, 可能通过破坏其与 PPAN、MYC 构成的正反馈环路来抑制肿瘤进展和 DNA 损伤修复[3]。调控假尿嘧啶合酶 PUS7 的活性或利用 CRISPR-dCas13b 系统进行位点特异性的  $\Psi$  编辑, 可以改变 7SK snRNA 的修饰状态, 从而影响转录延伸并诱导癌细胞凋亡, 增敏化疗[4]。此外, 靶向 RNA 修饰与其他细胞过程的交叉点也是可行的策略。例如, 使用组蛋白去乙酰化酶 2 抑制剂抑制 ACLY 的去乙酰化, 可以逆转其介导的 NOXA mRNA

m6A 修饰和降解,从而恢复癌细胞对化疗的敏感性[14]。同样,抑制 HSP90 可以导致其客户蛋白 METTL3 的降解,进而下调 MYC 等致癌基因的表达[15]。

联合治疗是未来重要的方向。鉴于 RNA 修饰广泛参与免疫微环境调控,将 m6A 靶向药物与免疫检查点抑制剂联合应用,可能产生协同抗肿瘤效应。例如,破坏 CAF 来源的 EV-circTAX1BP1 与 TGF- $\beta$  信号形成的正反馈环路,联合阻断 circTAX1BP1 和 TGF- $\beta$ ,在患者来源的异种移植模型中被证明能有效抑制肿瘤进展[18]。这提示,针对肿瘤细胞内在的 RNA 修饰机制与微环境调控通路的联合干预,可能是更有效的治疗模式。总之, RNA 修饰领域的研究正快速从基础走向临床,其作为诊断标志物、预后指标和治疗靶点的多重价值,有望为结直肠癌的精准医疗带来革命性的突破。

## 7. RNA 靶向药物临床开发及现状

RNA 修饰靶向药物从实验室走向临床仍面临一系列独特挑战。首要挑战是靶点选择性和药物递送。RNA 修饰酶通常在全身多种组织和细胞类型中发挥基础生理功能,系统性抑制可能带来难以预料的不良反应。例如, ADAR1 在维持自身免疫耐受和防止天然免疫过度激活中具有重要作用,其全身性抑制可能诱发自身免疫样反应[24]。因此,开发具有组织或细胞类型选择性的抑制剂(如使用抗体药物偶联物、组织特异性纳米递送系统或前药策略)至关重要。在骨肉瘤肺转移模型中,使用乳铁蛋白-白藜芦醇纳米颗粒递送靶向 IncOSLMT 的 siRNA,成功减少了细胞外囊泡诱导的肺部炎症并抑制了肺转移[25]。这展示了纳米技术在实现 RNA 修饰靶向治疗精准递送方面的潜力。

其次,生物标志物的开发和验证是临床成功的关键。目前,大多数 RNA 修饰相关生物标志物(如 m5C 在胃肠道癌症中的应用)仍主要来自实验研究和探索性临床研究,缺乏大规模前瞻性临床试验的验证[26]。需要建立标准化、可重复的检测方法,用于定量分析组织、血液或细胞外囊泡中的 RNA 修饰谱或修饰酶活性,并将其与临床结局明确关联。在预测免疫治疗反应方面,像 NeoPrecis 这样整合多维度信息(如新抗原免疫原性、克隆性)的计算框架代表了未来的发展方向[27]。对于 RNA 修饰靶向药物,可能需要开发类似的整合模型,将肿瘤的 RNA 修饰组学特征与基因组、转录组和免疫微环境信息相结合,以精准识别应答者。

第三,临床开发范式本身正在经历变革。传统的线性药物开发模式耗时漫长、成本高昂。模型引导的药物开发正成为加速这一进程的新兴范式。在抗 IL-5 生物制剂 Depemokimab 的开发中,利用 MIDD 和定量决策,通过 I 期数据直接预测 III 期剂量,并将开发计划缩短了 2~3 年[28]。这种“直接进入 III 期”的策略,其成功依赖于对药理学、疾病生物学和生物标志物的深刻理解以及强大的建模与模拟能力。对于 RNA 修饰靶向药物,早期建立可靠的药效学生物标志物(如特定 RNA 编辑事件的变化、干扰素刺激基因的表达)至关重要,这些标志物可以像血液嗜酸性粒细胞计数在抗 IL-5 疗法中那样,用于桥接早期临床数据与疗效预测,从而支持更快速、更高效的临床开发路径。

此外,监管科学也在同步演进。美国 FDA 最近宣布了一项计划,将基于新方法学的进展(包括人类器官芯片微流体培养技术),逐步取消药物评估对动物试验的要求[29]。尽管器官芯片尚未完全整合到药物开发管道中,但它代表了未来降低药物成本、满足监管目标和提高临床成功率的潜在工具[29]。对于作用机制复杂的 RNA 修饰靶向药物,能够模拟人体组织复杂微环境和细胞间相互作用的器官芯片模型,可能在临床前阶段提供比传统动物模型更具预测性的安全性及有效性数据。

## 8. 结论与展望

RNA 修饰作为基因表达调控的关键表观转录组学机制,在结直肠癌的发生、发展、转移和耐药中扮演着复杂而核心的角色。本综述系统梳理了 m6A、m5C、ac4C 和  $\Psi$  等多种 RNA 修饰在结直肠癌中的研

究进展。m6A 修饰通过其动态可逆的特性,精细调控着诸如 Wnt/ $\beta$ -catenin、NOTCH、STAT3、NF- $\kappa$ B 等关键信号通路,直接影响肿瘤干细胞的自我更新、增殖和存活。去甲基化酶 ALKBH5 和 FTO、阅读蛋白 YTHDF1 和 IGF2BP2 等关键调控因子的功能异常,是驱动肿瘤恶性表型和化疗耐药的重要分子基础。同时,m6A 修饰深刻介入肿瘤微环境的塑造,通过影响 MDSC 分化、巨噬细胞极化、CAF 与肿瘤细胞间的通讯以及细胞因子网络,营造有利于肿瘤生长和免疫逃逸的微环境。

非 m6A 修饰的研究拓展了我们对结直肠癌表观转录调控复杂性的认知。NSUN 家族介导的 m5C 修饰、NAT10 催化的 ac4C 修饰以及 PUS7 介导的  $\Psi$  修饰,分别通过影响 RNA 稳定性、翻译效率和转录延伸等不同层面,参与到肿瘤进展中。这些修饰与 m6A 修饰之间,以及与 DNA 甲基化、组蛋白修饰等其他表观遗传层之间,存在着广泛的交互对话,共同构成了一个立体、动态的调控网络,协同驱动结直肠癌的演进。

尽管取得了显著进展,该领域仍面临诸多挑战和未来研究方向。首先,大多数研究集中于 m6A 修饰,对 m5C、ac4C、 $\Psi$  等其他修饰在结直肠癌中的具体靶点、调控网络和生理病理功能的了解仍处于起步阶段,需要更多系统性的研究来绘制完整的“修饰图谱”。其次, RNA 修饰的调控具有高度的细胞类型和上下文依赖性。例如,同一修饰酶在不同遗传背景或微环境信号下可能发挥相反的作用。因此,利用单细胞测序等技术在单细胞分辨率下解析 RNA 修饰的异质性,将有助于更精确地理解其在肿瘤异质性和细胞命运决定中的作用。第三, RNA 修饰与代谢重编程(如乳酸、脂质代谢)的关联日益凸显[9][16][30],但其中的分子桥梁和反馈机制仍需深入探索。这有助于揭示肿瘤如何整合代谢信号与基因表达调控以适应恶劣环境。

在转化医学方面,挑战与机遇并存。开发高灵敏度、高特异性的检测技术,特别是用于液体活检中低丰度修饰 RNA 的检测,是实现其临床诊断价值的关键[23]。在治疗上,虽然临床前研究证实了靶向 RNA 修饰相关蛋白的有效性,但将这些发现转化为临床可用的药物仍任重道远。需要开发更具选择性和效力的抑制剂,并深入评估其药代动力学、毒副作用以及耐药可能性。此外,如何将 RNA 修饰靶向治疗与现有的化疗、放疗、靶向治疗及免疫治疗进行最优组合,是需要通过精心设计的临床试验来解答的问题。例如,基于 m6A 修饰特征预测免疫治疗反应,或将 m6A 调控剂作为免疫治疗的增敏剂,是极具前景的方向[19]。

展望未来,随着检测技术的革新、基因编辑工具的应用以及多组学整合分析的深入,我们对 RNA 修饰在结直肠癌中的作用机制将会有更全面、更深刻的理解。这必将推动一批新型生物标志物和靶向药物的诞生,最终实现结直肠癌的早期精准诊断和个体化高效治疗,改善患者生存质量。RNA 修饰研究,这座连接基础科学与临床医学的桥梁,正引领着肿瘤学进入一个全新的表观转录组时代。

## 参考文献

- [1] Lagunas-Rangel, F.A. (2025) METTL3 in Colorectal Cancer: Molecular Insights and Clinical Implications. *Molecular Biology Reports*, **53**, Article No. 98. <https://doi.org/10.1007/s11033-025-11248-x>
- [2] Jiang, T., Jiang, N., Chen, X. and Xiong, Z. (2025) The Role of NSUN Family Genes in m5C Methylation and Diseases. *Biomedicines*, **13**, Article 2951. <https://doi.org/10.3390/biomedicines13122951>
- [3] Wang, H., Ge, L., Li, J., Zhong, K., Li, S., Ma, N., et al. (2026) NAT10 Triggers Colorectal Cancer Progression via Promoting PPAN-Regulated DNA Damage Repair. *Oncogene*, **45**, 558-576. <https://doi.org/10.1038/s41388-025-03661-0>
- [4] Zhao, Y., Sun, H., Li, W., Ye, C., Dou, X., Peng, Y., et al. (2025) Pseudouridylation of 7SK by PUS7 Regulates Pol II Transcription Elongation. *Nature Communications*, **16**, Article No. 9595. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-64668-5>
- [5] Yang, Q., Boyer, T.G. and Al-Hendy, A. (2025) Pseudouridine Synthase 7 in Cancer: Functions, Mechanisms, and Therapeutic Potential. *Cells*, **14**, Article 1380. <https://doi.org/10.3390/cells14171380>
- [6] Hu, J., Zhu, S., He, X., Cen, B., Xu, Z., Han, F., et al. (2026) ALKBH5 Enhances Cadmium-Induced Stemness

- Enrichment and Proliferation of Colon Cancer Cells via m6A-Dependent Regulation of AXIN2 and Activation of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling. *Chemico-Biological Interactions*, **425**, Article 111905. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2026.111905>
- [7] Niu, F., Ren, Y., Li, Y., Li, Z., Li, Z., Wang, J., *et al.* (2026) RNA-Binding Protein GIGYF2 Promotes Colorectal Cancer Progression through Activation of the METTL3/SERP1/STAT3 Axis in an m6A-IGF2BP2-Dependent Manner. *Biochemical Pharmacology*, **243**, Article 117446. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2025.117446>
- [8] Lu, Q., Lv, X., Wang, J., Xia, B., Yan, H., Wang, Z., *et al.* (2025) Methylation-Mediated LncRNA CRAT40 Promotes Colorectal Cancer Progression by Recruiting YBX1 to Initiate Rela Transcription. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 4834-4850. <https://doi.org/10.7150/ijbs.105629>
- [9] Li, J., Luo, Q., Lu, M., Lu, C., Xu, C., Ding, J., *et al.* (2025) METTL16 Promotes Lipid Metabolic Reprogramming and Colorectal Cancer Progression. *International Journal of Biological Sciences*, **21**, 4782-4797. <https://doi.org/10.7150/ijbs.105391>
- [10] Wang, J., Dai, X., Liu, H., *et al.* (2025) HPD is an m6A Methyltransferase that Protects Colorectal Cancer Cells from Ferroptotic Cell Death by m6A Methylating SLC7A11/GPX4. *Advanced Science*, **2025**, e08541.
- [11] Xu, J., Zhang, J., Li, R., Chen, S., Duan, C., Ma, X., *et al.* (2026) FTO-Mediated m6A Demethylation of CSF3 Suppresses Netosis via Downregulation of RLN2 Expression in Colorectal Cancer. *Cell Biology and Toxicology*, **42**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1007/s10565-025-10120-9>
- [12] Zhou, H., Chen, H., Liu, W., Liang, C., Wang, S., Yuan, K., *et al.* (2025) Targeting of the M6a Eraser ALKBH5 Suppresses Stemness and Chemoresistance of Colorectal Cancer. *Nature Communications*, **17**, Article No. 803. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-67502-0>
- [13] Cheung, H., Chen, H., Chen, D., Zhou, H., Liang, C., Liu, W., *et al.* (2025) YTHDF1 Targets the Chemotherapy Response by Suppressing NOTCH1-Induced Stemness in Colorectal Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 409. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02507-1>
- [14] Wen, J., Shen, M., Zhao, H., Liu, L., Hua, Q., Zhao, X., *et al.* (2025) Deacetylation of ACLY Mediates RNA m6A-Modification of NOXA and Promotes Chemoresistance of Colorectal Cancer. *Advanced Science*, **12**, e03323. <https://doi.org/10.1002/advs.202503323>
- [15] Meng, H., Jalal, M., Wang, H., Wang, Y., Feng, Y., Zheng, P., *et al.* (2026) 17-AAG Promotes the Degradation of HSP90 Client METTL3 to Suppress MYC RNA m6A Modification and Expression in Colorectal Cancer. *International Journal of Biological Macromolecules*, **337**, Article 149421. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.149421>
- [16] Zhu, J.F., Guo, D.P., Lv, H.N., *et al.* (2025) Histone Lactylation-Mediated Up-Regulation of IGF2BP2 Enhances Ferroptosis Resistance via Nrf2 in Colorectal Cancer. *Clinical and Translational Medicine*, **15**, e70551. <https://doi.org/10.1002/ctm2.70551>
- [17] Li, M., Zha, X., Gao, Z., Zhao, Y., Ma, J., Tian, J., *et al.* (2025) Downregulated Smad3 Signaling Impairs the Maturation of MO-MDSC in Colorectal Cancer. *Cell Death & Disease*, **16**, Article No. 880. <https://doi.org/10.1038/s41419-025-08228-1>
- [18] Tan, J., Yu, J., Hou, D., Xie, Y., Lai, D., Zheng, F., *et al.* (2025) Extracellular Vesicle-Packaged circTAX1BP1 from Cancer-Associated Fibroblasts Regulates RNA m6A Modification through Lactylation of VIRMA in Colorectal Cancer Cells. *Advanced Science*, **12**, e14008. <https://doi.org/10.1002/advs.202514008>
- [19] Gong, T., Rai, S.K., Zhu, Y., *et al.* (2025) Integrative Epitranscriptomic and Transcriptomic Characterization in Human Colorectal Cancer. *Journal of Advanced Research*. (In Press) <https://doi.org/10.1016/j.jare.2025.09.037>
- [20] Wang, Q., Jiang, X., Yuan, Y. and Li, C. (2025) METTL16 Emerges as a Pivotal Epitranscriptomic Regulator, Linking RNA Modification, Tumor Progression, and Immune Modulation. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1706971. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1706971>
- [21] Wang, G., Ma, Q., Zhu, N., Yan, Y., Zhong, C., Hong, X., *et al.* (2025) Long Non-Coding Rnas Promote Colorectal Cancer Development through Other Epigenetic Modifications. *Gastroenterology Report*, **13**, goaf081. <https://doi.org/10.1093/gastro/goaf081>
- [22] Qian, S., Song, H., Huang, L., Hua, H., Zhang, X., Li, Z., *et al.* (2025) DNA, RNA, and Histone Methylation Regulation Enzymes and Their Crosstalk in Colorectal Carcinogenesis and Progression: A Review of Molecular Mechanisms, Clinical Implications, and Future Perspectives. *Cellular & Molecular Biology Letters*, **30**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1186/s11658-025-00823-6>
- [23] Cheng, X., Guo, J., Cao, H., Bi, H., Dong, S., Wang, H., *et al.* (2025) A Highly Sensitive Magnetic Separation-Assisted Electrochemical Sensor for Detection of m6A-MicroRNA-17-5p Based on Rolling Circle Amplification and N3-Kethoxal Labeling Strategy at LIG Electrodes. *Analytica Chimica Acta*, **1377**, Article 344655. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2025.344655>
- [24] Xi, Y., Liu, L., Kim, J., Zhang, M., Wang, X., Abdirassil, A., *et al.* (2026) Targeting ADARI-Mediated RNA Editing Inhibits Hepatic Stellate Cell Activation and Liver Fibrosis by Enhancing HSC-Intrinsic Innate Immunity. *Gut*, **2026**,

- 
- gutjnl-2025-335942. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2025-335942>
- [25] Li, H., Guo, Z., Zou, Y., Zhang, J., Shi, J., Fu, X., *et al.* (2026) Tumor Extracellular Vesicles LncOSLMT Drives Lung Inflammatory Premetastatic Niche Formation in Osteosarcoma via m6A-Dependent hnRNPA2B1/COX-2 Axis. *Advanced Science*, **2026**, e19490. <https://doi.org/10.1002/advs.202519490>
- [26] Xi, C., Gao, Y., Jiang, H., Bian, Y., Yu, C., Chen, Z., *et al.* (2026) The Novel Roles of RNA 5-Methylcytosine Modification in Gastrointestinal Tract Cancers. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **219**, Article 105140. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2026.105140>
- [27] Lee, K.H., Sears, T.J., Zanetti, M., *et al.* (2025) NeoPrecis: Enhancing Immunotherapy Response Prediction through Integration of Qualified Immunogenicity and Clonality-Aware Neoantigen Landscapes. <https://doi.org/10.1101/2025.07.23.666355>
- [28] Zecchin, C., Schalkwijk, S., Pouliquen, I.J., *et al.* (2026) Straight to Phase III: Model-Informed Approach Speeds Depemokimab Clinical Development in Interleukin-5-Driven Diseases. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. <https://doi.org/10.1002/cpt.70183>
- [29] Ingber, D.E. (2026) Challenges and Opportunities for Human Organ Chips in FDA Assessments and Pharma Pipelines. *Cell Stem Cell*, **33**, 176-183. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2025.12.022>
- [30] Ni, W., Xu, Y., Zhang, M., Li, Y., Huang, P., Li, Z., *et al.* (2025) Lipid Deposition Promotes YTHDF3-Mediated m6A Modification of PPAR $\alpha$  to Facilitate Liver Metastasis of Colorectal Cancer. *Protein & Cell*, **2025**, pwaf092. <https://doi.org/10.1093/procel/pwaf092>