

• 综述 •

N6-腺苷酸甲基化修饰参与脓毒症免疫应答调控的研究进展

杨龙 马泽锐 孙少琪 张玲

宁夏回族自治区人民医院(宁夏医科大学第三临床医学院)急诊医学科,银川 750002

通信作者:张玲, Email: zhangling_7015@sina.com

【摘要】 脓毒症是由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,其具体发病机制尚未完全阐明,临床病死率居高不下。N6-腺苷酸甲基化(m6A)修饰是真核生物常见的一种转录后化学修饰形式,通过影响 RNA 分子的剪接、核质转运及翻译环节参与多种病理生理过程的调控。近年来研究发现, m6A 修饰的动态变化与脓毒症免疫应答相关损伤存在一定关联。脓毒症发病过程中,免疫细胞内 m6A 修饰相关甲基转移酶、去甲基转移酶及识别蛋白的活性改变可影响下游关键信号分子的 RNA 代谢过程。m6A 修饰可能通过调节相关转录因子的表达参与巨噬细胞、中性粒细胞的定向移动能力。此外, m6A 修饰也参与调节脓毒症中适应性免疫细胞的 RNA 代谢重编辑过程。本文围绕上述病理生理过程,对 m6A 修饰参与脓毒症巨噬细胞极化、中性粒细胞迁移及 RNA 代谢调控免疫细胞重编辑的研究现状进行综述,旨在为 m6A 修饰参与免疫调节在脓毒症发病机制中的作用及临床治疗前景提供参考依据。

【关键词】 脓毒症; N6-腺苷酸甲基化修饰; 免疫应答**基金项目:** 宁夏自然科学基金项目(2023AAC03462)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250807-00724

Research progress on the involvement of N6-methyladenosine modification in the regulation of immune response in sepsis

Yang Long, Ma Zerui, Sun Shaoqi, Zhang Ling

Department of Emergency Medicine, Ningxia Hui Autonomous Region People's Hospital (The Third Clinical Medical College of Ningxia Medical University), Yinchuan 750002, China

Corresponding author: Zhang Ling, Email: zhangling_7015@sina.com

【Abstract】 Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection, its exact pathogenesis has not yet been fully elucidated, and the clinical mortality rate remains high. N6-methyladenosine (m6A) modification is a common form of post-transcriptional chemical modification in eukaryotes. By influencing RNA splicing, nuclear-cytoplasmic transport, and translation, it plays a role in regulating various pathophysiological processes. Recent studies have revealed that dynamic changes in m6A modifications are associated with damage caused by the immune response in sepsis. During the progression of sepsis, alterations in the activity of m6A modification-associated methyltransferases, demethylases and recognition proteins within immune cells can influence the RNA metabolism of key downstream signalling molecules. m6A modification may participate in the chemotaxis of macrophages and neutrophils by regulating the expression of relevant transcription factors. Furthermore, m6A modification is also involved in regulating the RNA metabolic re-editing process of adaptive immune cells in sepsis. Focusing on the aforementioned pathophysiological processes, this review summarises the current state of research on the involvement of m6A modifications in macrophage polarisation, neutrophil migration, and the regulation of RNA metabolism and immune cell re-editing in sepsis. It aims to provide a reference for understanding the role of m6A modifications in immune regulation within the pathogenesis of sepsis and their potential clinical therapeutic applications.

【Key words】 Sepsis; N6-methyladenosine modification; Immune response**Fund program:** Natural Science Foundation of Ningxia Hui Autonomous Region (2023AAC03462)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250807-00724

脓毒症是宿主对感染的全身炎症反应失调继而导致危及生命的器官功能障碍的一系列综合征^[1],病死率高达22%^[2]。脓毒症发病机制较为复杂,包括炎症反应失衡、免疫功能紊乱、凝血功能紊乱等过程。机体对脓毒症的免疫反应可分为高炎症期和免疫抑制期。在急性感染的早期,免疫细胞被激活,释放大量促炎细胞因子来消灭病原体。然而,脓毒症患者免疫调节机制异常,中性粒细胞和单核/巨噬细胞持续激活,引发促炎细胞因子的强烈释放,导致体内免疫失调。随着感染的进展,体内触发大量抗炎细胞因子的分泌,从而诱导机体进入免疫抑制状态。

N6-腺苷酸甲基化(N6-methyladenosine, m6A)修饰是真核生物重要的 RNA 修饰之一^[3], m6A 修饰通过调控 mRNA 的稳定性、翻译效率及非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 的功能在生物体内发挥广泛的作用。Feng 等^[4]研究证实, m6A 修饰通过调节先天免疫反应及能量代谢等多种生物学过程参与不同疾病的发生。m6A 修饰作为一种调控基因表达的修饰过程,也被发现在脓毒症的各个阶段起着至关重要的作用。虽然脓毒症发病机制尚未阐明,但全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)与代偿性抗炎反应综合征(compensatory

anti-inflammatory response syndrome, CARS) 的双相失调是脓毒症死亡的重要原因。针对脓毒症患者, 目前仍缺乏靶向免疫调节的有效药物。因此, 通过探索脓毒症的免疫调控机制, 为临床提供新的治疗思路是目前亟待解决的重要问题。现就 m6A 修饰如何影响脓毒症免疫应答相关机制, 以及针对 m6A 修饰代谢通路进行干预的相关研究进行综述, 以期对脓毒症免疫应答相关损伤提供新的临床思路。

1 文献检索策略

以脓毒症、N6-腺苷酸甲基化修饰、发病机制、免疫应答、诊断、治疗作为中文检索词, 检索中国知网、中国生物医学期刊全文数据库、维普数据库、万方数据库; 以 sepsis、N6-methyladenosine modification、pathogenesis、immune response、diagnosis、treatment 作为英文检索词, 检索 PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane Library 数据库。检索时间为数据库建库至 2025 年 6 月 1 日。纳入标准: ① 研究内容涉及 m6A 与脓毒症免疫应答调控; ② 文献类型为研究性论著、综述或生物信息学分析。排除标准: ① 仅涉及 m6A 修饰在其他疾病中的研究, 未与脓毒症或免疫应答关联; ② 重复发表或数据不完整的文献; ③ 无法获取全文的文献; ④ 非成人临床研究; ⑤ 会议摘要、新闻报道、预印本等未经同行评议的文献。

初步检索到 1 425 篇文献, 利用 EndNote 软件剔除重复文献 412 篇, 通过阅读标题及摘要并根据纳入与排除标准, 最终筛选出 39 篇相关文献。

2 m6A 修饰的分子机制

m6A 修饰是 mRNA 和 ncRNA 上一种动态的转录后化学修饰^[5]。参与 m6A 修饰相关调控蛋白的发现极大地促进了 m6A 修饰的研究进展。m6A 修饰受 3 种调节蛋白的动态调控, 即甲基转移酶、去甲基转移酶和识别蛋白, 上述调节蛋白分别被称为“写入器”“擦除器”和“读取器”^[6], 分别可以进行识别、添加、或删除 m6A 位点并相应地调控重要生物过程的蛋白质(表 1)。

甲基转移酶包括甲基转移酶样蛋白 3(methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶样蛋白 14(methyltransferase-like 14, METTL14)、肾母细胞瘤相关蛋白(Wilms tumor suppressor associated protein, WTAP)、RNA 结合基序蛋白 15(RNA binding motif protein 15, RBM15)和病毒样甲基转移酶相关蛋白(virus-like methyltransferase-associated protein, VIRMA)等^[7-8], 它们负责调控 RNA 上的 m6A 修饰。m6A 修饰的可逆作用可以通过去甲基转移酶去除, 例如脂肪量与肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)和 ALKB 同源蛋白 5(ALKB homolog 5, ALKBH5)。相关研究证实 m6A 修饰是一个动态的、可逆的过程, FTO 和 ALKBH5 可以通过氧化作用导致 m6A 甲基基团去甲基化^[9]。甲基转移酶和去甲基转移酶之间的相互作用决定了 m6A 修饰的动态可逆调控性。识别蛋白是一组能够识别 m6A 修饰的 RNA 结合蛋白, 可正确解码细胞中 RNA 甲基化信息。识别蛋白主要是 YTH 结构域家族蛋白(YTH domain-containing protein family, YTHDF), 包括 YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3 等。真核翻译起始因子 3(eukaryotic translation initiation factor 3, eIF3)可与 YTHDF3、YTHDF1 协同促进甲基化 RNA 的翻译, 同时也可与 YTHDF2 直接相互作用加速 mRNA 的衰变^[10]。Zhang 等^[11]基于 12 种 m6A 修饰调节因子对 479 例脓毒症患者进行了无监督聚类分析, 发现 3 个 m6A 修饰相关分子簇, 分别代表免疫活性亢进状态、免疫抑制状态和中等免疫活性, 这表明 m6A 修饰可能与脓毒症的异质性有关。

3 m6A 修饰在脓毒症免疫细胞中的调控作用

3.1 m6A 修饰可调控脓毒症中巨噬细胞极化: 在脓毒症中, 单核细胞和巨噬细胞被认为是重要的免疫细胞及抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC), 对调节宿主的免疫平衡和炎症反应起着重要作用。巨噬细胞的极化状态在一定程度上直接决定了脓毒症患者的免疫状态^[12]。巨噬细胞参与宿主防御感染, 维持免疫稳态或多种病理过程, 其可以清除受损细胞及其他碎片。此外, 作为分泌细胞, 巨噬细胞可以产

表 1 3 种调节蛋白对 m6A 的调控

类型	名称	全称	核心功能	作用的 RNA 代谢环节
甲基转移酶 (写入器)	METTL3	甲基转移酶样蛋白 3	形成甲基转移酶复合体, 催化 m6A 修饰	mRNA 转录后修饰
	METTL14	甲基转移酶样蛋白 14	甲基转移酶的核心亚基, 与 METTL3 形成异二聚体以催化 m6A 修饰	调控 RNA 剪接、核输出及翻译效率
	METTL16	甲基转移酶样蛋白 16	催化 m6A 修饰	mRNA 稳定性调控
	METTL15	甲基转移酶样蛋白 15	催化 m6A 修饰	翻译过程
	WTAP	肾母细胞瘤相关蛋白	甲基转移酶的调节亚单位	异二聚体的定位与组装
	VIRMA	病毒样甲基转移酶相关蛋白	招募 METTL3 和 METTL14, 诱导 mRNA 剪接和加工	RNA 剪接与加工
	RBM15	RNA 结合基序蛋白 15	引导 METTL3-METTL14 异二聚体到特定的 RNA 位点	mRNA 的稳定性、翻译效率
去甲基转移酶 (擦除器)	FTO	脂肪量与肥胖相关蛋白	m6A 修饰去甲基化, 优先作用于 mRNA 近终止码区域	mRNA 降解、翻译终止
	ALKBH5	ALKB 同源蛋白 5	去除 m6A 修饰以促进 mRNA 核处理	mRNA 出核运输、分离调控
	ALKBH1	ALKB 同源蛋白 1	去除 m6A 修饰以作为 tRNA 脱甲基酶	tRNA 去甲基化
识别蛋白 (读取器)	YTHDF1	YTH 结构域家族蛋白 1	识别 m6A 修饰以促进翻译	翻译起始
	YTHDF2	YTH 结构域家族蛋白 2	介导 m6A-mRNA 的降解	mRNA 稳定性
	YTHDF3	YTH 结构域家族蛋白 3	与 YTHDF1 相互作用促进 mRNA 翻译, 或与 YTHDF2 相互作用促进 mRNA 降解	翻译/降解平衡

注: m6A 为 N6-腺苷酸甲基化, tRNA 为转运 RNA

生多种细胞因子和其他调节因子。在脓毒症的不同阶段,巨噬细胞可过渡到不同的极化状态,特别是 M1 型巨噬细胞和 M2 型巨噬细胞^[13-14]。在脓毒症的初始阶段,患者体内某些促炎细胞因子诱导巨噬细胞的 M1 表型极化,使其数量逐渐增加,导致体内大量炎症因子释放;然而,在脓毒症晚期,巨噬细胞可向 M2 表型极化,导致 M2 型巨噬细胞上调,触发大量抗炎细胞因子分泌,从而诱导宿主进入免疫抑制状态^[15]。

近年来,许多学者对巨噬细胞极化过程中 m6A 修饰的调控作用展开了一系列研究。研究表明,在小鼠巨噬细胞 M1 极化过程中, m6A 修饰相关转录因子 METTL3 通过调控信号转导及转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) mRNA 的甲基化,增强其稳定性,从而促进 M1 型巨噬细胞极化,使 STAT1 表达上调^[16];而 METTL3 表达的减少与 M2 型巨噬细胞极化的增加有关。因此,敲除 METTL3 可抑制 M1 型巨噬细胞极化,但增强了 M2 型巨噬细胞的极化。另有研究者发现,微小 RNA-495 (microRNA-495, miR-495) 可抑制其靶基因 FTO 的表达,促进巨噬细胞向 M1 型促炎巨噬细胞转化,从而加重组织炎症^[17]。Yu 等^[18]也发现,读取器 YTHDF2 敲除可通过稳定 mRNA 转录因子并提高丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 的 mRNA 表达水平,激活 MAPK 和核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路,从而促进炎症因子的表达,增强脂多糖诱导的巨噬细胞的炎症反应。综上, m6A 修饰通过介导巨噬细胞的极化从而影响体内炎症因子和抗炎因子调控脓毒症的进展, METTL3 和 YTHDF2 介导的 m6A 修饰可能会减弱宿主的抗炎炎症反应。未来研究中靶向调控 METTL3 和 YTHDF2 有望成为脓毒症抗炎治疗极具潜力的分子靶点。

3.2 m6A 修饰参与调节中性粒细胞迁移:中性粒细胞是先天性免疫应答的主要组成部分。脓毒症发病后,血液循环中中性粒细胞的数量可显著增加^[19]。然而,在脓毒症的发病过程中,机体中性粒细胞的迁移能力和抗炎功能可受到明显影响^[20]。研究证实, m6A 修饰擦除器 ALKBH5 通过去甲基化迁移相关基因来调节中性粒细胞迁移^[21]。在脓毒症的早期阶段,中性粒细胞消除病原体是有益的,然而有效循环血液中性粒细胞的过度激活可导致远端器官损伤。此外,循环系统中积累的大多数中性粒细胞是不成熟的或功能失调的。中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular trap, NET) 的减少也与脓毒症病程延长和患者预后较差有关。有研究表明, m6A 修饰可参与中性粒细胞活化的调节,从而影响脓毒症的发病进展^[22]。METTL14 上调 NET 的表达可形成髓过氧化物酶/中性粒细胞弹性蛋白酶 (myeloperoxi-dase/neutrophil elastase, MPO/NE),从而加重器官损伤。同时, m6A 可参与调控促中性迁移因子白细胞介素-8 (interleukin-8, IL-8) 的表达,降低抗中性迁移因子前列腺素 E 受体 4 (prostaglandin E receptor 4, PTGER4) 的活性^[23]。李建龙等^[24]研究表明,在脓毒症急性肺损伤病程中, m6A 修饰水平的改变可影响下游炎症信号通路的活性,其

中包含对促中性粒细胞趋化因子 IL-8 表达水平的调节。以上研究为理解 m6A 修饰如何平衡促迁移与抗迁移信号以维持中性粒细胞功能稳态提供了初步的理论依据。

3.3 m6A 修饰参与调控 T 细胞和 B 细胞:在脓毒症的免疫抑制阶段,机体可产生无功能性和调节性 T 细胞,共同抑制程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein-1, PD-1) 和细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 在 T 细胞表面高表达。在此阶段, CD4⁺T 细胞群的特征是产生细胞因子和增殖能力降低,抑制分子的表达增加^[25-26]。在 T 细胞稳态调节中, m6A 修饰可以控制 T 细胞的稳态;同时, m6A 修饰的缺失降低了 RNA 合成、加工和降解的动力学速率。免疫抑制阶段 T 细胞亚群的变化可导致调节性 T 细胞增加^[27]。Li 等^[28]发现,小鼠 T 细胞中 METTL3 的沉默会破坏 T 细胞的稳态和分化, m6A 修饰水平的降低可导致细胞因子信号转导抑制因子 mRNA 降解减少,进而抑制 IL-7 介导的 STAT5 激活及 T 细胞稳态增殖与分化。另有研究人员发现,在调节性 T 细胞中, m6A 修饰相关调节编码基因可维持调节性 T 细胞的抑制功能^[29]。此外, m6A 修饰参与控制早期 B 细胞发育的几个重要途径。METTL14 的缺失严重损害 B 细胞的发育,影响 IL-7 诱导的前体 B 细胞增殖的过程,并导致 B 细胞发育关键基因表达异常; YTHDF1 和 YTHDF2 也以不同的方式影响 B 细胞的早期发育^[18]。因此, METTL3/METTL14 介导的 m6A 沉积是免疫细胞稳态和功能的关键调节因子。

3.4 m6A 修饰调控抗原特异性应答的适应性免疫:在脓毒症的免疫抑制阶段, APC 如树突状细胞 (dendritic cell, DC) 将与主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 分子结合的抗原呈递给淋巴细胞,从而诱导 T 细胞和 B 细胞增殖与分化^[30]。此外, m6A 修饰对于适应性免疫和免疫识别的激活发挥关键作用^[31]。

DC 是专业的 APC,在启动、调节和维持免疫应答中起核心作用。随着脓毒症的进展, DC 数量减少,免疫功能受损,如炎症细胞因子的产生、抗原提呈能力和 DC 亚群的改变,这些最终都可能导致脓毒症的免疫抑制。这些转录中 METTL3 介导的 m6A 修饰通过 YTHDF1 增强了它们在 DC 中的翻译,从而促进 DC 活化并刺激 DC 介导的 T 细胞活化^[32]。在脓毒症的高炎症期,自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK 细胞) 的异常活化通过分泌大量 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 来促进“细胞因子风暴”。分泌 IFN- γ 和 TNF- α 可增强 DC 和巨噬细胞等髓系细胞的抗菌功能,促进 IFN- γ 和 TNF- α 诱导细胞因子的产生^[16]。因此, METTL3 介导的 m6A 修饰是 DC 活化所必需的, DC 中 METTL3 的缺失抑制了 DC 成熟和随后的 T 细胞应答。而 METTL3 通过 m6A 修饰依赖性促进 DC 中 CD40、CD80 和 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR domain-containing adaptor protein, TIRAP) 的翻译,从而刺激 T 细胞活化并增强细胞因子产生^[33]。

综上所述, m6A 修饰广泛参与脓毒症高炎症反应期与免疫抑制期,可通过调控多种免疫细胞功能介导脓毒症的发

病进程;同时, m6A 修饰相关调控酶也存在双向调控的弊端,上调 METTL3 会促进敲低 M1 型巨噬细胞的极化,而下调 METTL3 会抑制 M1 型巨噬细胞极化,增强 M2 型巨噬细胞极化,见图 1。

4 靶向 m6A 修饰的脓毒症治疗策略

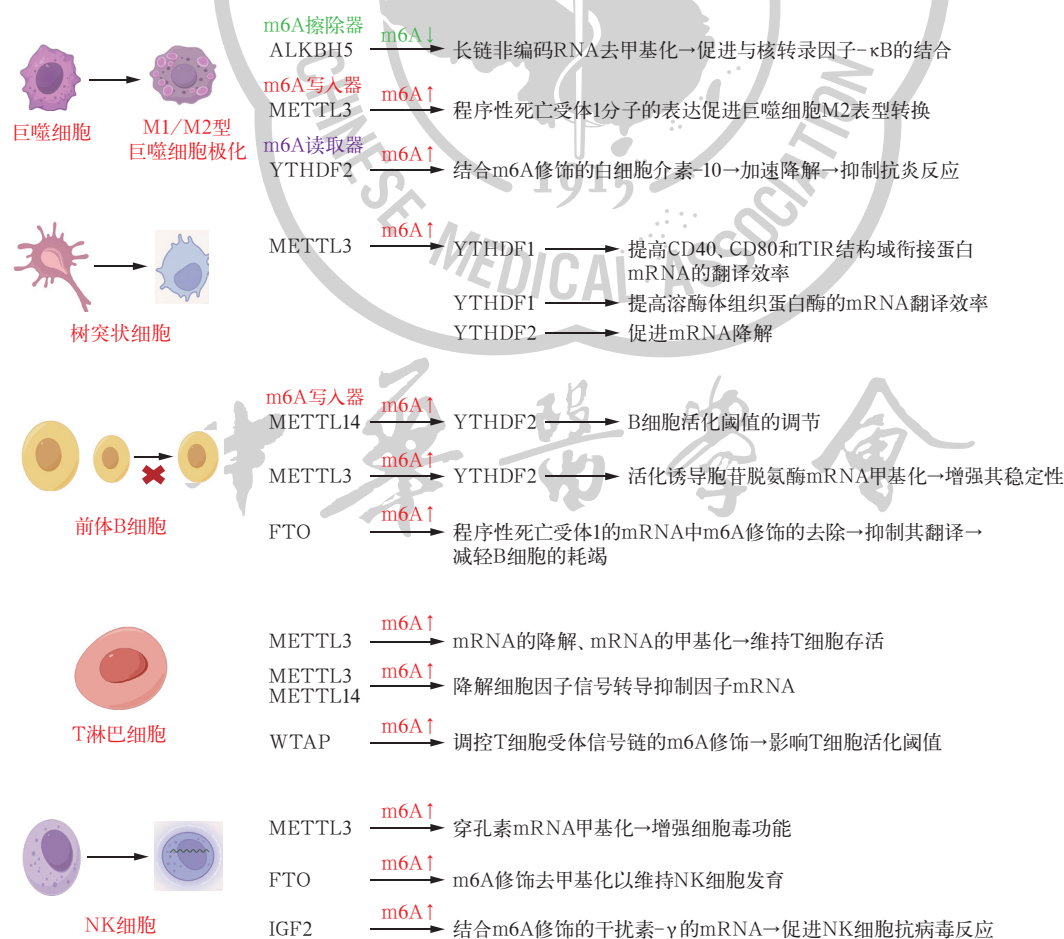
m6A 修饰相关研究的迅速发展得益于 RNA 甲基化免疫共沉淀测序法(methylated RNA immunoprecipitation sequencing, meRIP-seq)技术的开发和应用^[34]。meRIP-seq 是一种高通量测序技术,能够高效精确地检测全转录组中的 m6A 修饰^[35]。通过 meRIP-seq 可以分析已知靶标上 m6A 修饰的丰度^[36]。此外,酶联免疫吸附法、点印迹法和液相色谱-质谱法可测定总 m6A 修饰水平^[37-38]。目前通过纳米颗粒靶向递送 METTL3-小干扰 RNA (small interfering RNA, siRNA) 是增强宿主抗菌反应的一种有效选择。另外,将药物或小分子药物输送到靶向 m6A 修饰的相关调节因子也是值得一试的。研究发现,姜黄素能够直接与 Z1 型蛋白酪氨酸磷酸酶受体(Z1-type protein tyrosine phosphatase receptor, PTPRZ1)相互作用,维持其酶的活性,进而调控 m6A 识别蛋白 YTHDF2 的磷酸化水平,影响下游关键炎症基因的表达,最终抑制小胶质细胞的过度活化并减轻炎症反应^[39]。这项

研究探讨了小分子化合物通过介导 m6A 修饰来调控免疫细胞功能的作用机制,为理解小分子化合物通过表观转录组途径调节炎症应答提供了新的实验依据,也为探索 m6A 修饰在脓毒症免疫调节中的潜在干预策略提供了参考。鉴于脓毒症免疫反应的固有复杂性,目前的脓毒症管理策略不太可能解决所有问题。恢复脓症患者免疫细胞稳态的有效治疗应根据高炎症期或免疫抑制期进行个体化治疗。

5 挑战与未来方向

不同器官中的 m6A 修饰具有异质性,虽然可以将单细胞测序应用在脓毒症分型中,但靶向药物的递送系统和药物毒性使药物的临床转化存在一定的困难。m6A 修饰被认为是免疫应答的主要转录后调节因子,因此免疫细胞中的 m6A 修饰通过重编程免疫细胞在脓毒症的发生发展中发挥关键作用。由于脓毒症免疫应答的固有复杂性,致使目前已知的脓毒症治疗策略无法解决所有问题,未来可通过综合分析脓毒症发病过程中 m6A 修饰相关调节因子的靶点,并将调控结局、RNA 代谢和蛋白表达与免疫功能障碍联系起来。因此,深入研究 m6A 修饰在脓毒症发病中的作用并为治疗提供新思路具有重要意义。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突



注: m6A 为 N⁶-腺苷酸甲基化, ALKBH 为 ALKB 同源蛋白, METTL 为甲基转移酶样蛋白, YTHDF 为 YTH 结构域家族蛋白, FTO 为脂肪量与肥胖相关蛋白, WTAP 为肾母细胞瘤相关蛋白, NK 细胞为自然杀伤细胞, IGF2 为胰岛素样生长因子 2

图 1 m6A 修饰参与调控脓毒症发病过程中的多个细胞

参考文献

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801–810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [2] Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10219): 200–211. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32989-7.
- [3] Liu C, Yang Z, Li R, et al. Potential roles of N6-methyladenosine (m6A) in immune cells[J]. *J Transl Med*, 2021, 19(1): 251. DOI: 10.1186/s12967-021-02918-y.
- [4] Feng J, Zhang T, Sorel O, et al. Global profiling reveals common and distinct N6-methyladenosine (m6A) regulation of innate immune responses during bacterial and viral infections[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 234. DOI: 10.1038/s41419-022-04681-4.
- [5] Zhang H, Shi XR, Huang T, et al. Dynamic landscape and evolution of m6A methylation in human[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(11): 6251–6264. DOI: 10.1093/nar/gkaa347.
- [6] 张璐璐, 龚蕊, 赵瑾怡, 等. m6A 修饰在脓毒症及其诱发的多器官功能障碍疾病中的作用及研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(3): 421–427. DOI: 10.12360/CPB202403037.
- [7] Zhang H, Wu D, Wang YHZ, et al. METTL3-mediated N6-methyladenosine exacerbates ferroptosis via m6A-IGF2BP2-dependent mitochondrial metabolic reprogramming in sepsis-induced acute lung injury[J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(9): e1389. DOI: 10.1002/ctm2.1389.
- [8] Zhang CF, Chen LP, Peng D, et al. METTL3 and N6-methyladenosine promote homologous recombination-mediated repair of DSBs by modulating DNA-RNA hybrid accumulation[J]. *Mol Cell*, 2020, 79(3): 425–442. e7. DOI: 10.1016/j.molcel.2020.06.017.
- [9] Deng JH, Liao YL, Chen JH, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO regulates synaptic and cognitive impairment by destabilizing PTEN mRNA in hypoxic-ischemic neonatal rats[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 820. DOI: 10.1038/s41419-023-06343-5.
- [10] Xu YY, Liu WQ, Ren LJ. Role of m6A RNA methylation in ischemic stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2024, 61(9): 6997–7008. DOI: 10.1007/s12035-024-04029-3.
- [11] Zhang S, Liu F, Wu ZS, et al. Contribution of m6A subtype classification on heterogeneity of sepsis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(6): 306. DOI: 10.21037/atm.2020.03.07.
- [12] Chen SY, Zhang C, Luo JL, et al. Macrophage activation syndrome in sepsis: from pathogenesis to clinical management[J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(12): 2179–2197. DOI: 10.1007/s00011-024-01957-7.
- [13] Chen XS, Liu YC, Gao YL, et al. The roles of macrophage polarization in the host immune response to sepsis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 96: 107791. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107791.
- [14] Patel U, Rajasingh S, Samanta S, et al. Macrophage polarization in response to epigenetic modifiers during infection and inflammation[J]. *Drug Discov Today*, 2017, 22(1): 186–193. DOI: 10.1016/j.drudis.2016.08.006.
- [15] Chousterman BG, Swirski FK, Weber GF. Cytokine storm and sepsis disease pathogenesis[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5): 517–528. DOI: 10.1007/s00281-017-0639-8.
- [16] Liu YH, Liu ZJ, 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. DOI: 10.1152/ajpcell.00212.2019.
- [17] Hu F, Tong JK, Deng BL, et al. MiR-495 regulates macrophage M1/M2 polarization and insulin resistance in high-fat diet-fed mice via targeting FTO[J]. *Pflugers Arch*, 2019, 471(11–12): 1529–1537. DOI: 10.1007/s00424-019-02316-w.
- [18] Yu RQ, Li QM, Feng ZH, et al. m6A reader YTHDF2 regulates LPS-induced inflammatory response[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(6): 1323. DOI: 10.3390/ijms20061323.
- [19] 陈怡慧, 董鹏, 张喜洋. 促炎细胞因子在脓毒症中作用的研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(2): 212–216. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220919-00846.
- [20] 费苗苗, 王嘉峰, 邓小明. 脓毒症中性粒细胞功能障碍的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(5): 509–513. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4378.2019.05.020.
- [21] Liu Y, Song R, Zhao L, et al. m6A demethylase ALKBH5 is required for antibacterial innate defense by intrinsic motivation of neutrophil migration[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 194. DOI: 10.1038/s41392-022-01020-z.
- [22] 王建丰, 余慧林, 余又新, 等. METTL3 介导的 m6A 甲基化调控脂多糖诱导的内皮细胞通透性变化[J]. *安徽医科大学学报*, 2024, 59(6): 1023–1028. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.06.017.
- [23] Zhou J, Zhang XL, Hu JJ, et al. m6A demethylase ALKBH5 controls CD4⁺ T cell pathogenicity and promotes autoimmunity[J]. *Sci Adv*, 2021, 7(25): eabg0470. DOI: 10.1126/sciadv.abg0470.
- [24] 李建龙, 梁群, 潘郭海容, 等. N6-甲基腺苷甲基化修饰在脓毒症急性肺损伤中的研究进展[J]. *中国急救医学*, 2024, 44(11): 1007–1012, 封 3. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.11.016.
- [25] Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life[J]. *Immunity*, 2018, 48(2): 202–213. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.01.007.
- [26] Martin MD, Badovinac VP, Griffith TS. CD4 T cell responses and the sepsis-induced immunoparalysis state[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1364. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01364.
- [27] Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(4): 227–242. DOI: 10.1038/nri3405. Erratum in: *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(7): 542.
- [28] Li HB, Tong JY, Zhu S, et al. m6A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL-7/STAT5/SOCS pathways[J]. *Nature*, 2017, 548(7667): 338–342. DOI: 10.1038/nature23450.
- [29] Mignini F, Sabbatini M, Capacchietti M, et al. T-cell subpopulations express a different pattern of dopaminergic markers in intra- and extra-thymic compartments[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2013, 27(2): 463–475.
- [30] Kotsias F, Cebrian I, Alloati A. Antigen processing and presentation[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 348: 69–121. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2019.07.005.
- [31] Shulman Z, Stern-Ginossar N. The RNA modification N6-methyladenosine as a novel regulator of the immune system[J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(5): 501–512. DOI: 10.1038/s41590-020-0650-4.
- [32] Wang HM, Hu X, Huang MY, et al. Mettl3-mediated mRNA m6A methylation promotes dendritic cell activation[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1898. DOI: 10.1038/s41467-019-09903-6.
- [33] Wang H, Wang Q, Chen JJ, et al. Association among the gut microbiome, the serum metabolomic profile and RNA m6A methylation in sepsis-associated encephalopathy[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 859727. DOI: 10.3389/fgene.2022.859727.
- [34] Krusnauskas R, Stakaitis R, Steponaitis G, et al. Identification and comparison of m6A modifications in glioblastoma non-coding RNAs with MeRIP-seq and Nanopore dRNA-seq[J]. *Epigenetics*, 2023, 18(1): 2163365. DOI: 10.1080/15592294.2022.2163365.
- [35] 韩林, 蒋玲玉, 黄璐, 等. 高通量测序对脓毒症病原学诊断及病原菌耐药性预测的应用价值[J]. *中国临床新医学*, 2020, 13(6): 642–646. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2020.06.27.
- [36] Sağlam B, Akgül B. An overview of current detection methods for RNA methylation[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6): 3098. DOI: 10.3390/ijms25063098.
- [37] Kumari R, Ranjan P, Suleiman ZG, et al. mRNA modifications in cardiovascular biology and disease: with a focus on m6A modification[J]. *Cardiovasc Res*, 2022, 118(7): 1680–1692. DOI: 10.1093/cvr/cvab160.
- [38] Zaccara S, Ries RJ, Jaffrey SR. Reading, writing and erasing mRNA methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 608–624. DOI: 10.1038/s41580-019-0168-5. Erratum in: *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(10): 770. DOI: 10.1038/s41580-023-00654-3.
- [39] Zhang NN, Lin RF, Gao WY, et al. Curcumin modulates PTPRZ1 activity and RNA m6A modifications in neuroinflammation-associated microglial response[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(15): e2405263. DOI: 10.1002/adv.202405263.

(收稿日期: 2025-08-07)

(本文编辑: 保健媛 张耘菲)