

表1 比较患儿临床症状消退时间 (d, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	发热	疱疹	口腔溃疡
观察组	44	2.97 ± 0.81	5.18 ± 0.94	3.37 ± 1.13
对照组	44	3.51 ± 0.62	5.77 ± 0.33	4.68 ± 0.96
<i>t</i>		3.892	3.255	6.389
<i>P</i>		0.003	0.002	< 0.001

表2 比较患儿临床并发症发生情况 (n, %)

组别	例数	颅内高压	胃肠道功能异常	呼吸衰竭	总发生率 (%)
观察组	44	1 (2.27)	1 (2.27)	0 (0.00)	4.54
对照组	44	2 (4.54)	4 (9.09)	1 (2.27)	15.90
χ^2					7.032
<i>P</i>					0.008

3.3 家属护理满意度比较

观察组患儿家属护理满意度高于对照组 ($P < 0.05$), 见表3。

表3 比较患儿家属的护理满意度 (n, %)

组别	例数	非常满意	满意	不满意	总满意度 (%)
观察组	44	17 (38.64)	25 (56.82)	2 (4.54)	95.46
对照组	44	10 (22.72)	28 (63.63)	6 (13.65)	86.35
χ^2					5.019
<i>P</i>					0.025

4 讨论

小儿手足口病常见于低龄儿童, 这阶段儿童自身的抵抗能力较弱, 容易受到多种病毒的侵害而出现感染症状。小儿手足口病具有传染性, 且发病急、进展快, 能够在短时间内引发严重并发症, 对于患儿的身体健康造成较大威胁, 需要在临床上给予足够重视。小儿手足口病的传播途径多样, 可通过皮肤、蚊虫叮咬、体液等多种途径进行传播。病症初期, 患儿以口腔溃疡为主要表现, 随着病情进展可出现发热、口痛等症状, 对于患儿的日常生活造成较大影响。近年来, 随着临床医学研究的发展, 不少学者发现小儿手足口病还会导致皮疹、嗜睡等症状, 同时伴有恶心、呕吐, 严重者甚至会出现心肌炎、肺水肿等严重并发症^[2]。常规护理对于患儿病情的干预效果有限, 无法根据患儿自身的情况基于针对性改善, 因此需要提升护理针对性, 以此提升护理质量。

早期预警策略要求能够树立正确的预防意识, 能够通过早期预警进行风险预测, 对患儿护理过程中可能出现的种种不良事件及护理风险进行预测, 并据此提出对应的解决措施, 不仅能够降低护理风险, 还能够提升护理干预措施的针

对性, 实现对常规护理的优化。精细化护理则主张从患儿自身出发, 分析患儿的个性化护理需求, 对护理中不到位、不全面的内容进行补充, 为患儿提供全面细致的护理干预, 以此保障护理干预效果。本次研究中, 将早期预警策略应用于精细化护理干预过程中, 通过成立早期预警干预小组的形式, 对小儿手足口病患儿的护理风险进行预测, 并给予护理风险制定对应的精细化护理干预方案, 能够进一步提升精细化护理的针对性, 满足患儿的多样化护理需求, 尽可能降低护理不良事件的发生率, 促进患儿更快更好的康复。研究结果显示, 在对患儿临床指标消退情况的比较中, 观察组患儿各项临床症状消退时间均短于对照组 ($P < 0.05$), 这表明联合护理能够推动患儿发热、疱疹等临床症状更快康复, 分析其原因在于, 将早期预警与精细化护理相结合, 能够实现原本护理环节及内容的优化, 促进护理效率的提升。根据患儿病情分配对应的责任护士, 由责任护士负责患儿的各项护理工作, 能够减少护理人员的工作对象, 使得护理人员能够全身心的投入到护理过程中, 对患儿的护理过程及病情进展进行全面监测, 记录患儿的病情变化并及时调整护理干预方案, 以此来遏制病情进展, 显示出较为理想的干预效果。同时, 联合护理下要求确立以患儿为中心的护理干预理念, 从患儿身心需求出发来制定护理内容, 从饮食、环境、并发症等常见风险因素入手, 能够确保护理干预的有效性, 并适时对患儿家属进行健康教育和心理干预, 能够增强患儿家属对病情的理解, 提升护理依从性, 让患儿及家属都能够拥有良好的身心状态, 为患儿康复创造良好条件, 促进康复效率提升^[3]。其次, 观察组并发症发生率低于对照组 ($P < 0.05$), 说明早期预警策略联合精细化护理能够实现对各项护理风险的精准预测, 并基于预警结果来制定精细化护理方案, 实现对各类并发症的有效识别, 今早发现问题并解决, 降低并发症发生率。除此之外, 观察组患儿家属护理满意度高于对照组 ($P < 0.05$), 这显示出联合护理对于提升患儿家属护理满意度的作用, 分析与患儿康复效率提升、家属疾病知晓率提升有着较大联系, 增强了家属对护理人员的信任感, 促进护理依从性提升。

综上所述, 早期预警策略联合精细化护理对于小儿手足口病患者治疗具有良好价值, 可推广应用。

参考文献

- [1] 张银川. 家庭环境对小儿手足口病传播的影响与有效干预[J]. 中国医药指南, 2024, 22(13): 110-113.
- [2] 赵岩岩. 健康教育协同循证护理在小儿手足口病感染防控护理中的应用研究[J]. 智慧健康, 2024, 10(5): 231-234.
- [3] 王琦. 早期预警策略联合精细化护理干预在小儿手足口病患者中的应用效果分析[J]. 黑龙江医学, 2024, 48(2): 234-236.

Research on m6A Methyltransferases in Colorectal Cancer

Yu Wang^{1,2} Mingxing Hou^{2*}

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2. The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

Abstract

Colorectal cancer is one of the three most common cancers in the world, and the mortality rate is increasing year by year, and its occurrence and development is a complex multi-stage process, involving the combined effects of genetic factors, environmental factors, lifestyle and other factors. In the process of searching for new therapeutic targets and diagnostic markers, epigenetic modifications, especially m6A methylation modifications, which are a ubiquitous post-transcriptional modification on eukaryotic mRNA and non-coding RNAs, play a key role in regulating gene expression, involving RNA splicing, degradation, trafficking, nuclear localization. In terms of stability and translation, a variety of m6A methyltransferases (writers), such as METTL3, METTL14, etc., as well as demethylases (erasers), such as FTO and ALKBH5, as well as m6A recognition proteins (readers), such as YTHDF1, YTHDF2, etc., have been identified, which are related to the occurrence and development of a variety of diseases, especially in cancer, and the changes of m6A modification are closely related to tumor proliferation, metastasis and chemotherapy resistance. This paper comprehensively summarizes the function of m6A methyltransferase in CRC and its potential molecular mechanisms, aiming to provide new ideas for finding diagnostic biomarkers and therapeutic targets for colorectal cancer.

Keywords

m6A methylation; colorectal cancer; methyltransferase

m6A 甲基转移酶在结直肠癌中的研究进展

王雨^{1,2} 侯明星^{2*}

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古医科大学附属医院, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

摘要

结直肠癌是全球三大常见癌症之一, 死亡率也逐年增长, 其发生和发展是一个复杂的多阶段过程, 涉及遗传因素、环境因素和生活方式等多种因素的综合作用。在寻找新的治疗靶点和诊断标志物的过程中, 表观遗传学修饰, 尤其是m6A甲基化修饰, 受到了广泛关注, m6A甲基化修饰, 即N6-甲基腺苷酸(N6-methyladenosine)修饰, 是真核生物mRNA和非编码RNA上的一种普遍存在的转录后修饰, 这种修饰在调控基因表达中起着关键作用, 涉及RNA的剪接、降解、运输、核定位、稳定性及翻译等多个方面, 已经鉴定出多种m6A甲基转移酶(writers), 如METTL3、METTL14等, 以及去甲基化酶(erasers), 如FTO和ALKBH5, 还有m6A识别蛋白(readers), 如YTHDF1、YTHDF2等, 与多种疾病的发生发展有关, 特别是在癌症中, m6A修饰的变化与肿瘤的增殖、转移和化疗耐药性密切相关。论文全面总结了m6A甲基转移酶在CRC中的功能及其潜在的分子机制, 旨在为寻找结直肠癌诊断生物标志物和治疗靶点提供新思路。

关键词

m6A甲基化修饰; 结直肠癌; 甲基转移酶

1 引言

结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)是目前最常见的恶性肿瘤之一, 其发病率及死亡率持续增长, 随着现代生物医学技术的不断进步, 尤其是表观遗传学的发展, 我们对结

直肠癌的分子机制有了更深入的认识, 其中, N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰作为一种普遍存在于真核生物mRNA中的表观遗传修饰, 已被证实多种生物学过程中发挥着关键作用, 包括细胞分化、增殖、凋亡以及肿瘤发生发展等。甲基转移酶作为m6A修饰的关键“写入者”(writers), 通过在RNA分子的腺苷酸上添加甲基化基团, 调控RNA的稳定性、剪接、转运和翻译等过程。近年来的研究表明, 甲基转移酶在结直肠癌中的异常表达与肿瘤的恶性行为密切相关。有研究发现METTL3和METTL14等甲基转移酶的异常激活或抑制, 可能导致肿瘤细胞的增殖加速、侵袭能力增强以及对治疗的抵抗性提高。此外, m6A

【作者简介】王雨(1998-), 男, 中国内蒙古鄂尔多斯人, 在读硕士, 从事胃肠外科疾病临床研究。

【通讯作者】侯明星(1964-), 男, 蒙古族, 中国内蒙古呼和浩特人, 硕士, 教授, 从事胃肠道肿瘤、胃肠外科疾病临床研究。

修饰的调控作用不仅限于肿瘤细胞内部，还涉及肿瘤微环境，包括肿瘤与宿主免疫系统的相互作用，进而可能导致肿瘤细胞逃避免疫监视，促进肿瘤免疫逃逸。因此，深入研究甲基转移酶在结直肠癌中的作用机制，不仅有助于我们理解肿瘤的分子病理过程，也为结直肠癌的早期诊断、治疗及预后评估提供了新的视角和潜在靶点。本研究旨在探讨甲基转移酶在结直肠癌中的研究进展，包括其在肿瘤发生发展中的作用机制、作为潜在生物标志物的临床价值，以及作为治疗靶点的应用前景。

2 METTL3

近年来，METTL3作为一种关键的RNA甲基化修饰酶，在癌症研究领域，尤其是在结直肠癌（CRC）的研究中，METTL3的角色日益凸显，它通过催化m6A（N6-Methyladenosine）修饰，影响mRNA的稳定性、剪接和翻译，从而对肿瘤细胞的增殖、侵袭、血管生成等进行调控。Yi等人^[1]发现METTL3的上调与STAG3的m6A甲基化水平增加有关，并且这种甲基化修饰通过IGF2BP2蛋白影响STAG3的稳定性和翻译效率，进而促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。另一项研究则发现，METTL3通过m6A修饰调控EphA2和VEGFA基因的表达，进而促进了CRC细胞中的VM形成，这是一种不依赖于血管内皮细胞的肿瘤微循环模型，并激活了PI3K/AKT和ERK1/2信号通路，从而促进了肿瘤的进展^[2]。另外，Zhu等人^[3]研究表明METTL3通过在CCNE1 mRNA的3'非翻译区（3'-UTR）上的m6A位点进行甲基化，增加了CCNE1 mRNA的稳定性，从而提高了cyclin E1的表达水平，促进了肿瘤细胞的增殖。METTL3在调节肿瘤细胞代谢中也发挥着重要作用，特别是糖酵解过程，Chen等人^[4]发现METTL3通过m6A修饰增强了糖酵解关键基因如HK2和SLC2A1（GLUT1）的mRNA稳定性和翻译效率，促进了肿瘤细胞的糖酵解速率，为肿瘤细胞提供了必要的能量和生物合成前体，从而支持了肿瘤细胞的快速增殖和存活。目前，METTL3不仅在调控编码RNA中发挥重要作用，而且越来越多的证据表明METTL3通过在m6A修饰来影响ncRNA的功能，这种修饰可以改变ncRNA的稳定性、剪接模式、核质分配以及与蛋白质的相互作用。长链非编码RNA（lncRNA）在CRC中扮演多种角色，包括调控细胞增殖、迁移和侵袭。METTL3可以通过m6A修饰影响特定lncRNA的表达，进而调控与CRC相关的信号通路，Zhang等人^[5]证实METTL3通过m6A修饰双调控LINC00662和VEGFA RNA的稳定性，维持它们的表达，从而促进CRC的血管生成。环状RNA（circRNA）是一类特殊的ncRNA，具有稳定性和组织特异性表达。METTL3通过m6A修饰可能影响circRNA的形成和功能，尽管具体的机制尚不完全清楚，但已有研究表明circRNA可能通过与miRNA相互作用或作为

蛋白质的“海绵”来影响CRC的进程。miRNA是一类小分子ncRNA，通过与mRNA的互补配对来调控基因表达。METTL3可能通过m6A修饰影响miRNA的生物合成过程，包括初级miRNA的加工和成熟miRNA的稳定性，进而影响CRC细胞的表型。另外，METTL3的活性受到营养状态的调控，其降解可能通过自噬途径在营养匮乏条件下发生，从而影响lncRNA的稳定性和表达水平。此外，METTL3不仅直接参与了肿瘤细胞的增殖和转移，还可能受到肠道微生物的影响，Chen等人^[6]的研究发现，Fusobacterium nucleatum（F. nucleatum）能够显著降低CRC细胞和患者源性异种移植（PDX）组织中的m6A修饰水平，这一过程通过抑制METTL3的表达实现，进而导致CRC细胞的侵袭性增加。综上，METTL3作为M6A甲基化的“写入器”，不仅丰富了我们对于结直肠癌分子机制的认识，而且为结直肠癌的治疗提供了新的靶点和策略，并且在结直肠癌的发生发展、化疗耐药性的形成以及肿瘤微环境中起到了关键作用。

3 METTL14

METTL14是一种关键的RNA N6-甲基腺苷甲基转移酶，它在多种生物学过程中发挥着重要作用，尤其是在肿瘤进展调控中。Yang等人^[7]发现METTL14在CRC组织中的表达水平显著低于正常组织，且其低表达与患者的不良预后相关，XIST是一种已知的在多种癌症中起作用的lncRNA，其在CRC中的表达与肿瘤的增殖和转移能力相关，METTL14催化的m6A修饰使得XIST能够被YTHDF2（一种m6A阅读蛋白）识别，并介导XIST的降解，从而调控CRC细胞的恶性表型，进一步证实METTL14作为肿瘤抑制因子，其功能丧失可能促进CRC的发展。Wang等人^[8]研究发现METTL14可能通过SOX4介导的上皮-间质转化（EMT）过程和PI3K/Akt信号通路抑制结直肠癌的恶性过程。此外，KDM5C是一种赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶，它能够催化组蛋白H3的赖氨酸4位点的三甲基化（H3K4me3）去除甲基化，在METTL14的调控中，KDM5C通过降低METTL14基因启动子区域的H3K4me3水平，抑制了METTL14的转录，从而导致METTL14在结直肠癌中的表达降低。此外，有研究发现METTL14通过信号轴TCF4/HuR-METTL14-YTHDF2-ARRDC4-ZEB1和METTL14-β-catenin/NANOG来抑制CRC干细胞特性的分子机制。另一项研究指出，METTL14能够与m6A修饰的“阅读器”蛋白YTHDF2相互作用，通过识别特定的m6A修饰位点来增强KLF4 mRNA的稳定性，从而来抑制肿瘤的侵袭和转移。Hou等人^[9]发现METTL14通过选择性地促进m6A-YTHDF2依赖的pri-miR-6769b/pri-miR-499a处理，来抑制有氧糖酵解，进而在p53野生型的CRC细胞中抑制Warburg效应，减少恶性肿瘤表型。它不仅可以通过调控M6A修饰对肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移产生影响，而且对肿瘤微环

境的免疫反应和化疗的抗药性也有一定的调节作用。Wang 等人发现 METTL14 的抑制可以增强对抗 PD-1 治疗的反应,特别是在错配修复功能完整或微卫星不稳定性低的结直肠癌中。另外有研究表明 METTL14 能够通过 m6A 修饰调控 miR-17-5p 的成熟,进而影响线粒体稳态和化疗敏感性,这些发现不仅揭示了 METTL14 在肿瘤生物学中的多重作用,而且为开发新的癌症治疗策略提供了潜在的靶点。

4 METTL16

METTL16 在多种肿瘤如结直肠癌、胃癌、肝癌、胰腺癌等中异常表达, METTL16 通过催化 m6A 修饰,参与调控 RNA 的稳定性、剪接、运输和翻译等过程,从而影响肿瘤的增殖、侵袭、转移能力。研究发现在结直肠癌 (Colorectal Cancer, CRC) 中, METTL16 的表达水平与肿瘤的恶性进展密切相关。有研究证实在 CRC 中, METTL16 的低表达与 PD-L1 的高表达呈负相关,并且 METTL16 能够通过诱导 PD-L1 mRNA 的 m6A 修饰来降低其稳定性,从而抑制肿瘤免疫逃逸。Li 等人^[10]发现 METTL16 通过 m6A 依赖的方式增强了抑制葡萄糖自噬 1 (Soga1) 的表达, Soga1 作为一种微管相关蛋白,其表达增加促进了 CDK1 的磷酸化,触发了其与 PLK1 的直接相互作用,从而激活了 PLK1 和 Aurora B 激酶,推动有丝分裂进程,进而促进了结直肠癌的进展。此外, Wei 等人^[11]进一步研究表明, METTL16 通过 m6A 修饰增强了 SOGA1 mRNA 的稳定性, SOGA1 能够与 AMPK 复合体的 α 、 β 、 γ 亚基结合,促进这些亚基的泛素化,导致 AMPK 的表达和磷酸化受到抑制,间接促进了 PDK4 的表达, PDK4 作为一种重要的糖代谢调控蛋白,通过抑制线粒体的氧化磷酸化,促进肿瘤细胞的有氧糖酵解,为肿瘤细胞提供能量和生物合成前体,从而推动肿瘤的恶性进展。这些发现不仅丰富了我们对于 METTL16 在肿瘤发展中作用机制的认识,而且为开发针对 CRC 的新的诊断标志物和治疗靶点提供了有力的证据。

5 WTAP (Wilms 肿瘤 1 相关蛋白)

作为 m6A 甲基化“作家”复合体的一部分, WTAP 参与调控 m6A 修饰,这是一种重要的表观遗传学修饰,影响 RNA 的稳定性、剪接、定位和翻译等过程, WTAP 本身虽不具备催化功能,但作为调控亚基,能够招募 METTL3 和 METTL14 到核斑点中,促进 m6A 的形成。研究表明与正常组织相比, CRC 组织中 WTAP 的表达显著上调,并且这种高表达与不良预后相关, WTAP 通过 m6A 修饰提高了 VEGFA mRNA 的稳定性和翻译效率,从而增加了 VEGFA 蛋白的表达, VEGFA 作为一种关键的血管生成因子,间接促进了肿瘤的血管生成,为肿瘤提供了更多的营养和氧气,从而支持肿瘤的生长和转移,并且提出了 WTAP/YTHDC1/VEGFA 轴通过激活 MAPK 信号通路,增强了肿瘤细胞的增殖能力。Liang 等人^[12]发现 ARRB2 (β -arrestin2) 能够通

过直接与 WTAP 基因的 DNA 结合,可能促进了 WTAP 基因的转录和表达,这种相互作用导致了 WTAP 蛋白水平的增加,从而影响了 CRC 细胞的特性。PDK4 是丙酮酸脱氢酶激酶家族的一员,它通过抑制丙酮酸脱氢酶 (PDH) 的活性来调节细胞的代谢,特别是糖代谢,在某些癌症中, PDK4 的表达水平与肿瘤的代谢和生长有关。Dai 等人研究证实在结直肠癌中, WTAP 能够结合到 PDK4 mRNA 上的 m6A 结合位点,调控 PDK4 的表达,进而影响结直肠癌细胞的代谢和恶性行为,有研究进一步发现 WTAP 可能通过促进糖酵解途径来抑制结直肠癌细胞分化。另外, WTAP 还参与了肿瘤细胞对免疫逃逸的调控, WTAP 通过调控 m6A 修饰影响 PD-L1 mRNA 的稳定性和表达,影响 T 细胞的抗肿瘤活性,从而帮助结直肠癌细胞逃避免疫系统的攻击。

6 KIAA1429

KIAA1429,也称为 VIRMA (Vir-like m6A methyltransferase associated),是一种与 m6A (N6-甲基腺苷酸)修饰密切相关的甲基转移酶,在多种生物学过程和疾病中扮演重要角色。近年来, KIAA1429 在结直肠癌 (Colorectal Cancer, CRC) 中的研究逐渐成为热点,越来越多的研究表明 KIAA1429 在 CRC 中表达上调,并且与其恶性增殖、代谢重编程、上皮-间质转化 (Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT) 和化疗耐药性等多个方面密切相关。Li 等人研究发现 KIAA1429 通过影响有氧糖酵解来促进 CRC 细胞的恶性表型。进一步研究发现 KIAA1429 的上调与 CRC 患者的不良预后相关联,其高表达水平与肿瘤的 TNM 分期和淋巴结转移显著相关,可能作为 CRC 的独立预后因素。Li 等人证实在 CRC 细胞中, KIAA1429 通过 m6A 修饰能够稳定特定 mRNA,如 HK2 (己糖激酶 2) 和 SOX8 (SRY-box 转录因子 8) 的 mRNA,进而促进 CRC 细胞的有氧糖酵解和肿瘤进展。泛素特异性肽酶 29 (Ubiquitin-specific peptidase 29, USP29) 作为一种去泛素化酶,在多种癌症中被发现具有促进作用,有研究证实了 USP29 通过稳定 KIAA1429 蛋白水平,进而促进 KIAA1429 提高 SOX8 mRNA 稳定性,最终促进结直肠癌细胞的恶性增殖。目前, KIAA1429 与长链非编码 RNA 的相互作用也逐步受到密切关注,特别是在结直肠癌中, Chen 等人研究发现 KIAA1429 在 CRC 细胞中的表达水平高于正常肠上皮细胞,且在放射抗性 CRC 细胞株中表达更高, KIAA1429 通过 m6A 修饰上调 lncRNA EBLN3P 的表达, EBLN3P 通过竞争性结合 miR-153-3p 增加 KIAA1429 的表达,这一正反馈循环减少了铁死亡并提高了 CRC 的放射抗性。此外,另一项研究中发现 KIAA1429 的过表达不仅促进了 lncRNA POU6F2-AS1 的表达,而且 lncRNA POU6F2-AS1 的增加又反过来增强了 KIAA1429 的表达,形成了一个正反馈回路,可能进一步促进了 CRC 的恶性进展。KIAA1429 的功能不仅限于 CRC,在