

## 综述

N6-甲基腺苷 RNA 甲基化修饰  
在肾纤维化中的研究进展陈立<sup>1</sup>, 柳敏娜<sup>2</sup>, 席春生<sup>2</sup>

(1. 甘肃中医药大学第一临床学院, 甘肃 兰州, 730000;

2. 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院 肾脏内科, 甘肃 兰州, 730000)

**摘要:** N6-甲基腺苷(m6A)是真核细胞最丰富的转录后修饰类型。多种类型的RNA,如信使RNA(mRNA)、长链非编码RNA(lncRNA)、环状RNA(circRNA)、微小RNA(miRNA)、转移RNA(tRNA)、核糖体RNA(rRNA)等,均可发生m6A甲基化修饰。近期研究发现,异常m6A甲基化修饰是肾脏疾病中肾纤维化的“导火索”,可通过不同的靶点、信号通路等对肾间质纤维化产生促进或抑制作用,但具体机制仍需进一步研究。本文对m6A甲基化修饰在肾纤维化中的研究进展进行综述,旨在为临床新药研发提供新思路。

**关键词:** N6-甲基腺苷; 甲基化修饰; RNA修饰; 肾纤维化; 信号通路; 甲基转移酶样3; 甲基转移酶样14

**中图分类号:** R 692; R 459.5; R 4 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2023)15-132-06 **DOI:** 10.7619/jcmp.20230870

Advances in N6-methyladenosine RNA methylation  
modifications in renal fibrosisCHEN Li<sup>1</sup>, LIU Minna<sup>2</sup>, XI Chunsheng<sup>2</sup>(1. *the First Clinical Medicine College of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou, Gansu, 730000;*2. *Department of Nephrology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu, 730000)*

**Abstract:** N6-methyladenosine RNA (m6A) is the most abundant type of post-transcriptional modification in eukaryotic cells. Various RNA types, such as messenger RNA (mRNA), long non-coding RNA (lncRNA), circular RNA (circRNA), microRNA (miRNA) and transfer RNA (tRNA), can undergo m6A methylation modifications. Recently, aberrant m6A methylation modifications have been found to be the trigger of renal fibrosis in kidney diseases, which can promote or inhibit interstitial fibrosis through different targets and signaling pathways, but the exact mechanism needs further investigation. This paper aimed to review the mechanism of m6A methylation modification in renal fibrosis and provide new ideas for the development of new clinical drugs.

**Key words:** N6-methyladenosine; methylation modification; RNA modifications; renal fibrosis; signaling pathways; methyltransferase-like 3; methyltransferase-like 14

肾纤维化是指成纤维细胞在肾间质和肾小球中异常积聚并产生过量的细胞外基质,属于各种类型慢性肾脏病的常见病理特征。目前,肾移植是肾纤维化的主要治疗方法,但其临床应用受到肾移植供体短缺和费用昂贵的限制,因此亟需寻找新的抗纤维化治疗的分子靶点和药物避免或延缓肾纤维化进展。遗传和环境因素在肾脏疾病的

发生与发展中发挥着重要作用,故可基于分子生物学技术,在细胞分子层面探索遗传学在肾脏疾病病理学中的作用以开发新的治疗药物。表观遗传学指在不改变脱氧核糖核酸(DNA)序列的情况下,基因功能发生了可遗传的变化,最终导致疾病相关基因表型发生变化,其本质是通过多种机制调控基因的表达,包括DNA甲基化、组蛋白

收稿日期: 2023-03-20 修回日期: 2023-05-22

基金项目: 国家青年自然科学基金项目(82204746); 联勤保障部队第九四〇医院专项培育项目(2021yxky026)

通信作者: 席春生, E-mail: chunshxi@sina.com

修饰、染色体重塑、核糖核酸(RNA)修饰和非编码 RNA 等。近年来表观遗传学研究数量显著增多,在基础生物学、人类疾病研究以及表观基因组学技术方面取得了重大进展。RNA 有 150 多种化学修饰类型,其中 RNA 甲基化修饰是真核生物最常见的 RNA 修饰类型,已成为转录表达的关键调控因子,参与疾病进展等各种生物学过程<sup>[1-2]</sup>,近年来已受到越来越多的关注<sup>[3]</sup>。信使 RNA (mRNA) 最常见的内部修饰包括 N6-甲基腺苷(m6A)、N1-甲基腺苷(m1A)、5-甲基胞苷(m5C)、N7-甲基鸟苷(m7G)、假尿苷等,其中 m6A 甲基化占总甲基化核苷酸的 50% 左右和细胞总 RNA 中腺苷的 0.1% ~ 0.4%<sup>[4-5]</sup>。表观遗传学改变在各种肾脏疾病相关纤维化、炎症和免疫中的重要性已受到研究者重视,深入了解 m6A 甲基化修饰在肾纤维化中对肾脏细胞表观基因组的调控机制,可为疾病发病机制研究提供新的见解。本文对 m6A 甲基化修饰在肾纤维化中的作用机制进行综述,以期探寻肾纤维化新疗法提供一定参考依据。

## 1 m6A 甲基化修饰概述

m6A 指腺苷第 6 位的 N 原子上插入 1 个甲基,为真核生物 mRNA 和非编码 RNA 细胞内转录后化学修饰,是真核基因中最常见的内部修饰,对许多疾病的发展至关重要。m6A 修饰与其他表观遗传修饰存在着复杂的相互关系。真核生物中,m6A 甲基化修饰在转录调控 5'端 CAP、3'端 ployA 中起着十分重要的作用,尤其是维持 mRNA 内部修饰稳定性方面。m6A 甲基化修饰主要通过剪接 mRNA 前体、调控 mRNA 翻译及稳定性、促进环状 RNA (circRNA) 翻译、调控 RNA 核输出,参与调控精子发生、调控造血干细胞定向分化和改变肿瘤发展。大多数哺乳动物的 m6A 位点都存在于固定序列,即具有典型的序列 DRACH (D = G、A 或 U; R = G 或 A; H = A、C 或 U),在 3'端非编码区(3'UTR)中富含,尤其是在终止密码子区域附近富集度特别高,这种修饰是动态可逆的,类似于 DNA 和组蛋白甲基化的另一层表观遗传调控<sup>[6]</sup>。m6A 修饰的生物学功能由甲基转移酶(又称编码器)、去甲基转移酶(又称消码器)和 m6A 结合蛋白(又称读码器)动态可逆地介导<sup>[7-8]</sup>。m6A 甲基转移酶和去甲基转移酶的联合作用可确保 m6A RNA 甲基化在细胞中保持动

态平衡,因此,许多关于 m6A 甲基化修饰的功能研究通过高表达、低表达 m6A 甲基转移酶或去甲基转移酶而实现<sup>[9]</sup>。m6A 由去甲基转移酶通过快速动态催化、依赖信号转导的方式去除甲基并被结合蛋白识别,可调节 RNA 翻译、剪接、输出、降解等,通过甲基转移酶和去甲基转移酶的协调作用完成可逆的动态修饰。m6A 甲基化修饰不仅在各种细胞生物学过程中起着重要作用,在疾病发病机制中也起着重要作用。

甲基转移酶复合物负责催化 m6A 修饰,其通常由甲基转移酶样 3 (METTL3)、甲基转移酶样 14 (METTL14)、Wilms 肿瘤相关蛋白 1 (WTAP)、甲基转移酶样 16 (METTL16)、病毒样 m6A 甲基转移酶相关蛋白 (VIRMA, 又称 KI-AA1429)、RNA 结合模体蛋白 15 (RBM15)、锌指 CCCH 型结构域蛋白 13 (ZC3H13) 等物质构成<sup>[4]</sup>。METTL3 作为甲基转移酶复合物的核心成分,具有高度保守和催化活性的亚基,负责将 1 个甲基转移到受体腺苷第 6 位的 N 原子上。METTL3 和 METTL14 具有相似的甲基转移酶域,两者在核区形成一个 1:1 共定位的异源二聚体。METTL14 与 mRNA 结合,并协助甲基的定位,为 RNA 结合提供平台。因此, METTL14 在识别底物和提高 METTL3 甲基转移酶活性方面发挥着关键作用<sup>[10]</sup>。WTAP 可促进 METTL3-METTL14 复合体向 m6A 甲基化位点的转移,这对于定位而言也是必不可少的。METTL16 和 METTL5 是新发现的甲基转移酶,可催化 U6 核小 RNA (snRNA) 和核糖体 RNA (rRNA)<sup>[11-12]</sup>。

去甲基转移酶由肥胖相关蛋白质 (FTO)、烷基化修复同源蛋白 5 (ALKBH5)、 $\alpha$ -酮戊二酸依赖的双加氧酶同源物 3 (ARH3) 等物质构成,通过 FTO、ALKBH5 去除 m6A 甲基化。FTO 是第 1 个被发现的 RNA 去甲基转移酶,其可以将 m6A 依次氧化成 N6-羟甲基腺苷和 N6-甲酰腺苷,后者进一步水解为腺嘌呤。FTO 主要介导细胞中 m6A 的去甲基化,对 m6A 的去甲基化活性在细胞核中相较胞质中更明显。FTO 和 ALKBH5 均属于烷烃羟化酶 (ALKB) 家族,其去甲基化活性依赖于  $Fe^{2+}$  和  $\alpha$ -酮戊二酸。但 ALKBH5 可直接从 m6A 甲基化的腺嘌呤上去除甲基,无需在去甲基化之前进行氧化,其活性显著影响 mRNA 的核输出和代谢<sup>[13]</sup>。

m6A 结合蛋白通过特异性识别 m6A 甲基化

位点而发挥调控作用,目前发现的结合蛋白主要有 YTH 结构域家族蛋白(YTHDF1/2/3 和 YTHDC1/2), 异质性胞核核糖核蛋白(HnRNPs) 家族即 RNA 结合蛋白异质核蛋白(HnRNPA2B1)、异质性胞核核糖核蛋白 C(HnRNPC)、异质性胞核核糖核蛋白 G(HnRNPG), 胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1/2/3(IGF2BP 1/2/3) 和真核细胞起始因子 3(eIF3)。YTH 结构域家族 YTHDF1/2/3 和 YTHDC1/2 是专门识别 m6A 位点的识别蛋白<sup>[14]</sup>, 可促进 mRNA 选择性剪接、降解、翻译、核输出,维持稳定性以及非编码 RNA 生物形成等过程。

## 2 m6A 诊断肾纤维化预测靶点

慢性肾脏疾病发病率高、潜伏期长,严重影响患者的身心健康,实时监测病理指标可防止病情进一步发展为肾衰竭。肾小管间质纤维化是反映肾脏状况的重要指标之一,及时早期识别肾纤维化并实施保护性干预非常必要。目前,肾纤维化的评估“金标准”是肾组织活检,但肾活检属于侵入性操作,因高出血风险和采样局限性而临床应用受限。近年来,研究者们致力于寻找肾纤维化的新型生物标志物和治疗靶点,且特别关注参与肾纤维化的未知介质和途径的特性<sup>[15]</sup>。

众多文献报道了 m6A 甲基化在表观遗传调控中的关键作用,以及影响肝纤维化、肺纤维化等的机制,包括肾脏损伤。镉暴露使大鼠肾功能受损,肾纤维化指标转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1) 水平上升, m6A 甲基化表达水平上升(以 METTL3、METTL14、WTAP 为主), METTL3、METTL14、WTAP 可促进 miR-21 表达水平上调,而 miR-21 可与 TGF- $\beta$ 1 相互作用调控纤维化的进展,故认为 m6A 修饰和 miR-21 可能与镉诱导的肾纤维化有关<sup>[16]</sup>。

一项生信分析<sup>[17]</sup>根据 m6A 亚型开发预测性药物靶点来诊断肾纤维化,发现肾纤维化的进展与 m6A 甲基化模式密切相关; m6A 甲基化是一种丰富的内源性修饰,在调节免疫反应方面也至关重要,根据 21 种 m6A 修饰物将肾脏纤维化患者分为 3 个亚型,基于 5 个药物靶点建立肾脏纤维化预测模型,该风险模型具有良好的预测性能;绘制基因模型的热图发现,与正常组相比, *SLC4A1*、*THY1* 和 *GHR* 在肾脏纤维化组中显著表达不足,而 *PLA2G4A* 和 *EGR1* 则显著表达过度;进一步探讨模型基因在肾脏纤维化发展中的作用

和药物治疗之间的相关性,这些关键基因主要与肾脏发育、细胞外基质和肾素-血管紧张素系统有关,可能参与肾纤维化的发展进程,是诊断肾纤维化的潜在靶点,今后需要进一步研究。

## 3 甲基转移酶与肾纤维化

### 3.1 METTL3

m6A 甲基化修饰可调控 mRNA 和长链非编码 RNA(lncRNA), METTL3 作为甲基转移酶亚单位的核心,在体外选择性地使单链 RNA 中的 GAC 和 AAC 序列甲基化<sup>[18]</sup>。研究<sup>[19]</sup>发现, lncRNA 转移相关的肺腺癌转录物 1(MALAT1) 在梗阻性肾病(ON) 患者肾脏纤维化中表达增加。此外, METTL3 被证明是 MALAT1 上 m6A 修饰的主要甲基转移酶,进一步揭示了 MALAT1 在 ON 诱导的肾脏纤维化中的作用以及 METTL3 对 MALAT1 的正向调节机制。总之, METTL3 对 MALAT1 的正向调节机制促使 MALAT1 表达增加,进而增加肾纤维化风险,加重肾脏损伤。

核受体结合设定结构域蛋白 2(NSD2) 是一种组蛋白甲基转移酶,具有调节胰岛素分泌、 $\beta$  细胞增殖并降低葡萄糖浓度的作用,表达增加时可减轻肾脏损伤,抑制肾间质纤维化<sup>[20]</sup>。NSD2 在表观遗传调控中具有重要作用,既往研究<sup>[21]</sup>发现其促进上皮-间充质转化(EMT) 与癌细胞转移有关, NSD2 过表达时可降低小鼠的肾脏重量并减轻肾损伤,还可抑制小鼠肾间质纤维化。METTL3 可促进 YTHDF1 对 NDS2 的 m6A 修饰,并增强其稳定性<sup>[22]</sup>, METTL3 过表达能减轻肾脏损伤和纤维化,减少高糖诱导的系膜细胞活化、间质纤维化和胶原沉积,但沉默 NSD2 后,这种保护作用被阻断。METTL3 通过 YTHDF1 促进 NSD2 mRNA 的稳定性,从而延缓糖尿病肾病的纤维化进展,推测 NSD2 可以减轻糖尿病肾病小鼠肾组织胶原沉积和间质纤维化,这部分归因于其对血糖的抑制性调节,反之 NSD2 减少时,血糖升高可阻碍 NSD2 mRNA 的 m6A 修饰。

尿路梗阻所致肾纤维化是临床常见疾病,但目前仍缺乏有效的治疗方法,研究人员还需进一步深入探究肾纤维化的发病机制。相关研究<sup>[23]</sup>发现,单侧输尿管梗阻(UUO)小鼠模型组的 miR-21-5p 水平和 m6A 修饰水平显著升高; miR-21-5p 激活了 SPRY1/ERK/NF- $\kappa$ B 通路,证实 miR-21-5p 通过促进梗阻性肾纤维化中的炎症反应发挥重要作用;

METTL3在UUO小鼠m6A甲基化修饰中起主要催化作用,并通过促进miR-21-5p表达而促进梗阻性肾纤维化的发展,证实了METTL3-m6A-miR21-5p-SPRY1/ERK/NF- $\kappa$ B轴在梗阻性肾纤维化中的作用,即抑制该轴可减少肾纤维化,起到肾脏保护作用。另有研究<sup>[24]</sup>证实,METTL3表达下调可减少RNA结合蛋白与初级微小RNA(miRNA)的结合,导致成熟miRNA整体减少。

### 3.2 METTL14

陈静等<sup>[25]</sup>发现,METTL14在UUO肾脏纤维化小鼠模型中显著升高。研究<sup>[26]</sup>发现,METTL14通过蛋白酪氨酸磷酸酶基因(*PTEN*)调控PI3K/AKT信号通路,从而影响糖尿病肾病中组蛋白去乙酰化酶(HDAC)5介导的EMT和肾间质纤维化,通过下调TGF- $\beta$ 1而抑制EMT,也可阻断PI3K/AKT途径,降低HDAC5表达,减少肾纤维化;在高葡萄糖刺激下,人肾皮质近曲小管上皮细胞2(HK2)中m6A甲基化水平降低(即METTL3、METTL14和FTO被下调),这主要是因为METTL14介导的m6A甲基化修饰影响了高糖状态刺激下HK2的PI3K/AKT通路、HDAC5、TGF- $\beta$ 1和 $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -SMA);HDAC抑制剂曲古抑菌素A(TSA)治疗可减轻糖尿病小鼠肾脏细胞外基质的积聚,并伴有HDAC5、TGF- $\beta$ 1和 $\alpha$ -SMA表达下调。另有研究<sup>[27]</sup>证实,HDAC的作用与糖尿病肾病氧化应激、炎症、细胞凋亡、纤维化和其他病理事件的调节有关,使用TSA后可下调HDAC进而延缓肾脏纤维化进程。TGF- $\beta$ 1是参与形态改变、炎症发生、免疫和炎症调节、组织重塑和伤口愈合的媒介,也是一种重要的促纤维化细胞因子<sup>[28]</sup>。TGF- $\beta$ 1可诱导EMT和细胞外基质蛋白沉积,从而促进人肾脏近端小管上皮细胞的活力、增殖和迁移。在大多数纤维化疾病中,TGF- $\beta$ 是促使瘢痕形成的病理学关键,也是疾病进展的关键因素,因此可通过敲除HDAC5下调TGF- $\beta$ 1抑制EMT,减少肾纤维化。

## 4 去甲基转移酶与肾纤维化

### 4.1 FTO

JIA G F等<sup>[29]</sup>发现, RNA去甲基转移酶FTO在肾纤维化组织中含有丰富,并在阻塞性肾病中通过TGF等信号通路调控肾脏成纤维过程。多项研究<sup>[30-32]</sup>发现,FTO是慢性肾脏病患者病死率的独立预测因子,但是FTO的具体作用尚不清

楚。UUO小鼠肾脏组织中,FTO表达上调,而lncRNA生长阻滞特异性转录物5(GAS5)下调,且lncRNA GAS5过表达或FTO沉默可抑制EMT和炎症因子白细胞介素(IL)-6、IL-1 $\beta$ 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平升高。FTO通过减少lncRNA GAS5的m6A修饰而抑制lncRNA GAS5的表达。此外,敲除FTO可以抑制体外和体内由TGF- $\beta$ 1和UUO诱导的EMT过程和炎症反应,缓解肾纤维化进程<sup>[33]</sup>。WANG C Y等<sup>[34]</sup>发现m6A甲基化修饰与肾间质纤维化的严重程度密切相关,且FTO低表达会减弱由肾脏输尿管阻塞引起的纤维化反应,起到保护肾脏组织的作用。另有研究<sup>[35]</sup>发现,UUO手术后患者有明显的肾纤维化和 $\alpha$ -SMA mRNA表达增加,且FTO在输尿管梗阻和肾纤维化后表达增加。FTO缺乏可阻碍输尿管梗阻引起的TGF- $\beta$ 刺激 $\alpha$ -SMA蛋白表达,减轻肾纤维化反应,即FTO缺乏的肾小管细胞在TGF- $\beta$ 刺激后产生的 $\alpha$ -SMA减少,在UUO后第3~10天,肾脏FTO蛋白浓度增加4.78倍。由此提示,敲除FTO可减少纤维化反应,并保护肾脏免受UUO相关的纤维化损害。研究<sup>[36]</sup>发现,SGLT2抑制剂Canagliflozin(Cana)通过*SQSTM1/STAT6*自噬介导的降解,以一种m6A依赖的方式减轻肾小管细胞的脂肪氧化紊乱和肾脏纤维化,进一步阐明Cana的作用主要是通过抑制FTO增加*SQSTM1* mRNA的稳定性,并增加自噬体形成。

### 4.2 ALKBH5

大豆异黄酮(Genistein)具有保护肾脏、调节表观遗传和抗纤维化作用,该机制与m6A RNA去甲基转移酶ALKBH5密切相关<sup>[37]</sup>。ALKBH5作为去甲基转移酶,可在肾脏纤维化过程中明显被抑制。由UUO诱导的小鼠肾纤维化可表现出肾脏纤维化不良相关蛋白表达和总m6A甲基化修饰水平增加。Genistein预处理明显恢复了ALKBH5的损失,可能机制是Genistein促进ALKBH5表达,并可能诱导一些EMT相关转录因子降低m6A甲基化水平,从而减少肾脏纤维化、异常蛋白和炎症标志物。UUO肾脏损伤的病理过程与EMT有关,其中 $\alpha$ -SMA表达增加,上皮黏附分子(E-cadherin)表达下降。此外,过量表达ALKBH5会增加E-cadherin表达,减少snail表达。在肾小管上皮细胞中敲除ALKBH5,可减轻缺血再灌注损伤诱导的急性肾损伤和肾纤维化。*CCL28* mRNA作为ALKBH5的靶标,其稳定性随

着 ALKBH5 的缺乏而增强,这是通过胰岛素样生长因子 2 结合蛋白 2 的结合介导,增加 Treg 细胞募集,抑制炎症细胞,保护肾脏组织<sup>[38]</sup>。

在 UUO 诱导的肾脏纤维化中,Genistein 增加了肾脏 ALKBH5 的表达,降低了 RNA m6A 水平,可防止肾脏损伤。值得注意的是,Genistein 为食物添加剂,属于多酚类非甾体化合物,可用于多种疾病的治疗,甚至可保护肾损伤(缺血再灌注损伤、辐射或顺铂引起的肾损伤),但其在终末期肾病中的确切功能和作用机制尚未完全阐明。

## 5 m6A 结合蛋白与肾纤维化

Yse 相关蛋白(YAP)是一种重要的转录辅助因子,可激活调控 TGF- $\beta$ /Smad 通路,以及与细胞外基质成分形成正反馈导致肾纤维化加重,相关研究<sup>[39-40]</sup>表明,激活或增强 YAP 蛋白活性可促进肾纤维化进展。一项生物信息学分析<sup>[41]</sup>指出,m6A 甲基化结合蛋白 YTHDF1 高表达是肾纤维化的关键,表明抑制 YTHDF1 可能通过下调 YAP 来治疗或延缓肾纤维化,且 YTHDF1 在由 UUO、单侧缺血再灌注损伤等诱导的小鼠肾纤维化中也上调。 $\alpha$ -SMA 和纤维连接蛋白显著上调,进一步验证了 YTHDF1 在肾纤维化过程中的因果作用,而体内 YTHDF1 siRNA 下调 YTHDF1 后,肾纤维化相关分子的表达均受到明显抑制,敲除 YTHDF1 可能通过抑制 YAP mRNA 的翻译,有效改善 UUO 小鼠的肾脏病理形态和功能。另一项生物信息学分析<sup>[17]</sup>结果与之一致,YTHDF1 在肾纤维中表达增加,且居于前列。YTHDF1 与人肾纤维化组织中的 YAP 呈正相关,可促进肾纤维化进展,因此,敲除 YTHDF1 可能通过抑制 YAP mRNA 的翻译,防止肾脏病理变化,有效改善肾脏功能。

## 6 小结与展望

在肾纤维化中,表观遗传学 m6A 甲基化修饰通过甲基转移酶、去甲基转移酶和甲基化阅读蛋白共同调控肾脏细胞相关靶点及信号通路。目前,肾脏疾病的肾纤维化中 m6A 甲基化相关研究仍处于起步阶段,需要开展更多临床研究及基础研究进一步阐明 m6A 甲基化在肾纤维化中发挥的生物学效应和确切分子调控机制。此外,RNA m6A 甲基化修饰是否受环境、营养、衰老等因素的影响目前尚不清楚,未来的研究可进一步探讨肾纤维化中 m6A 甲基化的其他功能和潜在机制,

从而为表观遗传学领域的发展和临床新药研发提供新思路。

## 参考文献

- [1] YANG B C, WANG J Q, TAN Y, *et al.* RNA methylation and cancer treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105937.
- [2] 杨相颖, 安宁, 谭耀, 等. 6-甲基腺嘌呤 RNA 甲基化与眼科疾病的研究进展[J]. *实用临床医药杂志*, 2022, 26(13): 139-144.
- [3] ZHANG H, SHI X R, HUANG T, *et al.* Dynamic landscape and evolution of m6A methylation in human [J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(11): 6251-6264.
- [4] SUN T, WU R Y, MING L. The role of m6A RNA methylation in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108613.
- [5] SARIN L P, LEIDEL S A. Modify or die?: RNA modification defects in metazoans[J]. *RNA Biol*, 2014, 11(12): 1555-1567.
- [6] HUANG H L, WENG H Y, CHEN J J. m6A modification in coding and non-coding RNAs: roles and therapeutic implications in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2020, 37(3): 270-288.
- [7] TANG Y J, CHEN K Q, SONG B W, *et al.* m6A-atlas: a comprehensive knowledgebase for unraveling the N6-methyladenosine (m6A) epitranscriptome [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D134-D143.
- [8] ZACCARA S, RIES R J, JAFFREY S R. Reading, writing and erasing mRNA methylation[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 608-624.
- [9] XIA C L, WANG J, WU Z Y, *et al.* METTL3-mediated M6A methylation modification is involved in colistin-induced nephrotoxicity through apoptosis mediated by Keap1/Nrf2 signaling pathway[J]. *Toxicology*, 2021, 462: 152961.
- [10] YANKOVA E, BLACKBAY W, ALBERTELLA M, *et al.* Small-molecule inhibition of METTL3 as a strategy against myeloid leukaemia[J]. *Nature*, 2021, 593(7860): 597-601.
- [11] WANG F, ZHANG J, LIN X R, *et al.* METTL16 promotes translation and lung tumorigenesis by sequestering cytoplasmic eIF4E2[J]. *Cell Rep*, 2023, 42(3): 112150.
- [12] WEI-ZHANG, CHEN Y M, ZENG Z P, *et al.* The novel m6A writer METTL5 as prognostic biomarker probably associating with the regulation of immune microenvironment in kidney cancer[J]. *Heliyon*, 2022, 8(12): e12078.
- [13] XU K W, MO Y C, LI D, *et al.* N6-methyladenosine demethylases Alkbh5/Fto regulate cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2020, 11: 1-15.
- [14] 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.
- [15] PRAKOURA N, HADCHOUEL J, CHATZIANTONIOU C.

- Novel targets for therapy of renal fibrosis [J]. *J Histochem Cytochem*, 2019, 67(9): 701–715.
- [16] 杨倩, 张祎凡, 韩致超, 等. 镉暴露大鼠肾脏 m6A 甲基转移酶的表达及其与微小 RNA-21 和转化生长因子- $\beta$ 1 的关系 [J]. *环境与职业医学*, 2022, 39(8): 902–907.
- [17] FENG C X, WANG Z X, LIU C, *et al.* Integrated bioinformatical analysis, machine learning and in vitro experiment-identified m6A subtype, and predictive drug target signatures for diagnosing renal fibrosis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 909784.
- [18] YANG Y, HSU P J, CHEN Y S, *et al.* Dynamic transcriptomic m6A decoration: writers, erasers, readers and functions in RNA metabolism [J]. *Cell Res*, 2018, 28(6): 616–624.
- [19] LIU P H, ZHANG B, CHEN Z, *et al.* m6A-induced lncRNA MALAT1 aggravates renal fibrogenesis in obstructive nephropathy through the miR-145/FAK pathway [J]. *Aging*, 2020, 12(6): 5280–5299.
- [20] SHI S Q, ZHAO L, ZHENG L L. NSD2 is downregulated in T2DM and promotes  $\beta$  cell proliferation and insulin secretion through the transcriptionally regulation of PDX1 [J]. *Mol Med Report*, 2018, 18(3): 3513–3520.
- [21] SENGUPTA D, ZENG L Y, LI Y M, *et al.* NSD2 dimethylation at H3K36 promotes lung adenocarcinoma pathogenesis [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(21): 4481–4492.
- [22] TANG W M, ZHAO Y L, ZHANG H, *et al.* METTL3 enhances NSD2 mRNA stability to reduce renal impairment and interstitial fibrosis in mice with diabetic nephropathy [J]. *BMC Nephrol*, 2022, 23(1): 124.
- [23] LIU E P, LV L, ZHAN Y H, *et al.* METTL3/ N6-methyladenosine/miR-21-5p promotes obstructive renal fibrosis by regulating inflammation through SPRY1/ERK/NF- $\kappa$ B pathway activation [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(16): 7660–7674.
- [24] ALARCÓN C R, LEE H, GOODARZI H, *et al.* N6-methyladenosine marks primary microRNAs for processing [J]. *Nature*, 2015, 519(7544): 482–485.
- [25] 陈静, 张函, 顾玉露, 等. RNA m6A 甲基化参与肾脏纤维化进展的实验研究 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(12): 992–995.
- [26] XU Z X, JIA K Q, WANG H, *et al.* METTL14-regulated PI3K/Akt signaling pathway via PTEN affects HDAC5-mediated epithelial-mesenchymal transition of renal tubular cells in diabetic kidney disease [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 32.
- [27] DEWANJEE S, VALLAMKONDU J, KALRA R S, *et al.* The emerging role of HDACs: pathology and therapeutic targets in diabetes mellitus [J]. *Cells*, 2021, 10(6): 1340.
- [28] LIAO Q, DONG Y W, LI B H, *et al.* Promotion of liver fibrosis by Y-box binding protein 1 via the attenuation of transforming growth factor- $\beta$ 3 transcription [J]. *Ann Transl Med*, 2023, 11(6): 259.
- [29] 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): 885–887.
- [30] MARCHETTI J, BALBINO K P, HERMSDORFF H H M, *et al.* Relationship between the FTO genotype and early chronic kidney disease in type 2 diabetes: the mediating role of central obesity, hypertension, and high albuminuria [J]. *Lifestyle Genom*, 2021, 14(3): 73–80.
- [31] SPOTO B, MATTACE-RASO F, SIJBRANDS E, *et al.* The fat-mass and obesity-associated gene (FTO) predicts mortality in chronic kidney disease of various severity [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(Suppl 4): iv58–iv62.
- [32] HUBACEK J A, VIKLICKY O, DLOUHA D, *et al.* The FTO gene polymorphism is associated with end-stage renal disease; two large independent case-control studies in a general population [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012, 27(3): 1030–1035.
- [33] LI X Y, LI Y Z, WANG Y, *et al.* The m(6)a demethylase FTO promotes renal epithelial-mesenchymal transition by reducing the m(6)a modification of lncRNA GAS5 [J]. *Cytokine*, 2022, 159: 156000.
- [34] WANG C Y, LIN TIEN-AN, HO M Y, *et al.* Regulation of autophagy in leukocytes through RNA N6-adenosine methylation in chronic kidney disease patients [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 527(4): 953–959.
- [35] WANG C Y, SHIE S S, TSAI M L, *et al.* FTO modulates fibrogenic responses in obstructive nephropathy [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 18874.
- [36] YANG Y J, LI Q M, LING Y, *et al.* m6A eraser FTO modulates autophagy by targeting SQSTM1/P62 in the prevention of canagliflozin against renal fibrosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1094556.
- [37] NING Y C, CHEN J, SHI Y Q, *et al.* Genistein ameliorates renal fibrosis through regulation snail via m6A RNA demethylase ALKBH5 [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 579265.
- [38] CHEN J T, XU C D, YANG K, *et al.* Inhibition of ALKBH5 attenuates I/R-induced renal injury in male mice by promoting Ccl28 m6A modification and increasing Treg recruitment [J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1161.
- [39] ZHANG T Z, HE X L, CALDWELL L, *et al.* NUA1 promotes organ fibrosis via YAP and TGF- $\beta$ /SMAD signaling [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(637): eaaz4028.
- [40] XU C H, WANG L, ZHANG Y, *et al.* Tubule-specific Mst1/2 deficiency induces CKD via YAP and non-YAP mechanisms [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(5): 946–961.
- [41] XING J, HE Y C, WANG K Y, *et al.* Involvement of YTHDF1 in renal fibrosis progression via up-regulating YAP [J]. *FASEB J*, 2022, 36(2): e22144.