

[文章编号] 1007-7669(2025)04-0252-06

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2025.04.03

m6A 甲基化修饰在肝细胞癌治疗中的作用研究进展

史晶晶, 时博, 王小兰

(河南中医药大学, 河南 郑州 450046)

[关键词] m6A 甲基化修饰; 肝细胞癌; 非编码 RNA; 免疫治疗; circRHBDD1; BTBD10

[摘要] N6-甲基腺苷(m6A)甲基化修饰参与 mRNA 生物学行为的全过程,在癌症的恶性进展中发挥了重要作用。本文对 m6A 甲基化修饰在肝细胞癌(HCC)的侵袭、发生、发展与转移中的作用,以及与非编码 RNA 之间的调控、免疫治疗作用进行综述。有关 HCC 的 m6A 甲基化修饰的调控蛋白,在 HCC 的发生、发展、转移以及预后是至关重要的; m6A 甲基化修饰调节与非编码 RNA 之间的互相调控,与 HCC 的增殖、转移以及耐药性密切相关;在免疫治疗方面,最新发现的 circRHBDD1 与 BTBD10 参与 m6A 甲基化修饰调控的细胞代谢,抑制肿瘤细胞的免疫逃逸,该领域的研究可用于未来 HCC 的诊断与创新药物发现。

[中图分类号] R735.7

[文献标志码] A

Research progress on treatment of hepatocellular carcinoma in m6A methylated modification

SHI Jing-jing, SHI Bo, WANG Xiao-lan

(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou HE-NAN 450046, China)

[KEY WORDS] m6A methylated modification; hepatocellular carcinoma; non-coding RNA; immunotherapy; circRHBDD1; BTBD10

[ABSTRACT] N6-methyladenosine (m6A) methylation is involved in the whole process of mRNA biological behavior and plays an important role in the malignant progression of cancer. This article reviewed the invasion and metastasis of m6A methylation in hepatocellular carcinoma (HCC), its regulation with non-coding RNA, and the effect of immunotherapy. It is very important to find that m6A methylated regulatory proteins are involved in the development and prognosis of HCC. m6A methylation is closely related to the regulation of non-coding RNA on the proliferation, metastasis and drug resistance of HCC. In terms of immunotherapy, circRHBDD1 and BTBD10 participate in m6A methylation modification to regulate cell metabolism and inhibit the immune escape of cancer cells, which can be used for the HCC diagnosis and innovative drug discovery in the future.

肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HCC) 是最常见的具有侵略性的恶性肿瘤之一。据统计, 2020 年全世界 HCC 新发病例约 84.1 万人, 死亡病例 78.2 万人; 我国是 HCC 高发国家, 死亡病例占了世界死亡病例的一半以上^[1], 2022 年调查统计研究显示, 我国女性老

年人群 HCC 发病率与死亡率高达 60% 以上, 远高于美国、韩国、日本^[2]。肝炎病毒感染、酒精肝、脂肪肝、黄曲霉素等是导致 HCC 的主要因素^[3], 预后差主要是由于复发和转移。近年来, 尽管在早期检测和临床治疗策略方面有所提高, 但是对于晚期和化疗药物不敏

[收稿日期] 2023-07-24

[接受日期] 2024-12-02

[基金项目] 河南省科技攻关项目 (242102310547); 河南省高等学校青年骨干教师培养计划 (2020CGJS108)

[作者简介] 史晶晶, 女, 副教授, 硕士, 主要从事中药药理学研究, E-mail: 550231590@qq.com

感的 HCC 患者, 生存率依然较低^[4,5]。N6-甲基腺苷 (N6-methyladenosine, m6A) 修饰在 HCC 发生与发展中的重要性日益被人们认识。研究表明, m6A 甲基化在 HCC 的恶性进展、免疫治疗、非编码 RNA 调控方面发挥了重要作用^[6,7]。本文将 m6A 甲基化在 HCC 的发生、发展以及调控途径和免疫治疗方面进行综合阐述与分析, 以期寻找 HCC 的治疗新途径和靶点提供参考依据。

m6A 甲基化修饰与 HCC 发生、发展的相关性 m6A 修饰是真核生物信使 RNA (messenger RNA, mRNA) 中最常见的修饰之一, 几乎参与 mRNA 生物学行为的全过程, 包括 mRNA 剪切、从细胞核向细胞质输出以及翻译起始、延伸和降解等^[8], 是近年来生命科学领域的研究热点。

m6A 甲基化修饰标志物包括甲基化转移酶、去甲基化酶、甲基化阅读蛋白等。其中甲基化转移酶包括 METTL3/14、WTAP、KIAA1429 等, 主要作用就是催化 mRNA 上腺苷酸发生 m6A 修饰; 去甲基化酶包括 FTO、ALKBH5 等, 作用是对已发生 m6A 修饰的碱基进行去甲基化修饰; 阅读蛋白包括 YTHDF、IGF2BP 等, 主要功能是识别发生 m6A 修饰的碱基, 从而激活下游的调控通路如 RNA 降解、miRNA 加工等。RNA m6A 修饰是利用 m6A 酶系统修饰靶向基因, 导致靶向基因 mRNA 翻译改变, 从而使原癌基因和抑癌基因表达改变, 加速肿瘤发生和进展^[9]。

1 m6A 甲基化转移酶 METTL14 对 HCC 的调控 研究表明, m6A 甲基化及其相关蛋白在 HCC 的恶性进展中发挥了重要作用。LI 等^[10]通过挖掘 TCGA 数据库中的 307 例患者和 GEO 数据库中的 64 例患者发现, METTL14 作为 RNA m6A 甲基化调控因子, 通过调节半胱氨酸亚磺酸脱羧酶 (cysteine sulfinic acid decarboxylase, CSAD)、谷氨酰胺-草酰乙酸转氨酶 (glutamine-oxaloacetic transaminase, GOT)、细胞因子信号转导抑制因子 2 (suppressor of cytokine signaling 2, SOCS2), 参与 HCC 的恶性进展。一项研究在男女各 20 例 HCC 样本中利用实时荧光定量核酸扩增检测的方法检测 METTL14 表达, 发现其在 HCC 中表达降低, 从而能够促进细胞凋亡、抑制细胞周期进程和细胞增殖, 并且发现 *miR-126* 为 METTL14 靶基因, 因此提出了 METTL14 与 miRNA 信号通路的相互作用理论模式, 为治疗 HCC 的新思路^[11]。时隔一年的另一项研究发现, METTL14 表达在 HCC 中没有显著降低, 还证实了 METTL14 对 HCC 细胞增殖和迁移的促进作用^[12]。因此, 有学者研究了 METTL14 对 HCC 细胞迁

移能力影响的矛盾表现, 发现可能是由细胞系的差异、METTL3/ METTL14 杂合物的多功能性以及 m6A 独立模式造成的^[13], 因此 m6A 修饰和 m6A 调控子在 HCC 发展中具有一定的异质性和复杂性。

2 m6A 甲基化转移酶 METTL3 对 HCC 的调控 在 HCC 生发展中, 上皮间质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 参与机体多个生理病理过程, 尤其与肿瘤侵袭与转移相关^[14]。METTL3 对于 EMT 是非常重要的, LIN 等^[15]发现在 EMT 中整体 m6A mRNA 表达显著升高, 而体内外实验结果显示 METTL3 缺失会抑制 HCC 细胞侵袭、转移和 EMT; METTL3 与 YTHDF1 协同作用, 促进 EMT 的关键转录因子 Snail 的翻译, 这些发现解释了 METTL3 的过表达是如何导致 HCC 转移的。

桥粒相关蛋白 Pinin 通过与 METTL3 相互作用增加 RNA 的 m6A 修饰水平, 进而诱导 Snail 表达, 表明 Pinin 通过调节 m6A 修饰诱导 EMT, 因此可能是 HCC 治疗的潜在抗癌靶点^[16]。另外, 在微波消融治疗 HCC 技术中, METTL3 在 46 °C 下诱导并触发 HCC 细胞中 CD47 的表达, 而且 *CD47* mRNA 降解对 m6A 的阅读蛋白 IGF2BP1 呈依赖性稳定, METTL3/IGF2BP1/CD47 介导的 EMT 转变有助于 HCC 细胞中不完全消融诱导的转移, 为微波消融治疗 HCC 的潜在靶点^[17]。

另外, 除了 EMT 参与的 METTL3 调控 HCC 侵袭与转移, 也有研究显示, *SOCS2* 为 METTL3 介导的靶基因, 可以通过阅读蛋白 YTHDF2 途径降解, 影响 HCC 细胞增殖、迁移和集落形成, 该发现为 HCC 发生中表观遗传改变的重要机制之一^[18]。

3 m6A 阅读蛋白 YTHDF2 对 HCC 的调控 m6A 甲基化修饰阅读蛋白核 YTH 家族蛋白 YTHDF1-3 与核成员 YTHDC1 可以直接与包含 m6A 结构的 RNA 相结合, YTHDC1 可以作为招募者, 将原癌基因 *SRSF3* 带到 m6A 附近的 mRNA 结合区域, 影响 mRNA 的稳定性, 从而调控基因表达^[19]。

YTHDF2 在 HCC 组织中的表达明显升高, WANG 等^[20]采用免疫组化与组织芯片手段对 40 对 HCC 组织与癌旁组织样本进行检测, 发现 YTHDF2 在 HCC 组织中的蛋白表达明显高于癌旁肝组织, 同时通过 GEPLA 数据库分析验证, YTHDF2 在 HCC 不同分期中均高表达, 并在 TIMER 数据库分析得出 YTHDF2 的表达与 HCC 免疫微环境中各类免疫细胞呈正相关, 对患者生存与预后均有不良影响。另外, YTHDF2 可以调控参与炎症介导、肿瘤恶化的 2 种因子——白细胞介素 11 (IL-11) 和丝氨酸蛋白酶抑制剂 (SERPINE2), 从而

加剧炎症和血管异常, 形成恶性肿瘤^[21]; 并且与转录因子 OCT4 表达和 OCT4 mRNA 5'-UTR 中的 m6A 水平呈正相关, 通过调节 OCT4 mRNA 的 m6A 甲基化水平来增加 HCC 中肿瘤干细胞表型高表达, 促进肿瘤细胞转移^[22]。

在低氧诱导的环境下, HCC 中 YTHDF2 的表达降低, 通过 YTHDF2 的过表达, 可以抑制 HCC 的细胞增殖、肿瘤生长以及丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和细胞外信号调节激酶 (extracellular regulated protein kinases, ERK) 的激活, 这可能是因为 YTHDF2 可以结合表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 3'-UTR 的 m6A 修饰位点, 以促进 HCC 细胞中 EGFR mRNA 的降解, 从而通过使 HCC 中的 EGFR mRNA 表达不稳定来抑制肿瘤的增殖和生长^[23], 因此, YTHDF2 可能对 HCC 是一种双向调节的靶基因。

综上所述, m6A 甲基化修饰在 HCC 的侵袭转移中发挥了重要作用, 其中甲基化转移酶 (METTL3 与 METTL14) 与阅读蛋白 (YTHDF2 与 IGF2BP) 为 HCC

研究的热点, 可成为目前新兴抗癌药物的新型靶点, 而去甲基化酶 (FTO、ALKBH5) 则相关研究较少, 有待研究人员进一步的探索。

非编码 RNA 调控 m6A 甲基化修饰参与 HCC 的进程 许多研究表明, 发生 m6A 甲基化的非编码 RNA 在基因调控、干细胞分化、肿瘤细胞增殖、组织生长发育等过程中起关键作用。m6A 作为真核细胞最丰富的修饰, 其在 HCC 中相关的 miRNA、lncRNA 与 circRNA 调控和功能中的作用非常重要, 在体外影响肿瘤细胞的生长、迁移与集落形成, 在体内影响致瘤性、肿瘤组织的生长、肺转移以及耐药性, 见表 1。

非编 RNA 参与调控 m6A 甲基化的研究成果虽然有部分积累, 但总结性较少, 规律性不强。由表 1 可知, miRNA 与 circRNA 的 m6A 甲基化研究较少, miRNA 大部分是以 lncRNA 与 circRNA 海绵的形式调控 HCC 的发生发展, lncRNA 的 m6A 甲基化在 HCC 中的耐药性和转移更为显著, 而 circGPR137B/miR-4739/FTO 反馈回路是新型的正反馈机制, 为表观遗传学提供了新模型, 为治疗提供了新的参考和研究思路。

表 1 非编码 RNA 与 m6A 甲基化修饰相互调控参与肝细胞癌 (HCC)

非编码 RNA 种类	非编码 RNA 变化情况	m6A 甲基化靶点	作用机制	功能	文献
miRNA	miR-126 表达升高	METTL14	抑制 METTL14	抑制 HCC 细胞转移	[24]
	miR-145 表达升高	YTHDF2	通过调节 YTHDF2 的 mRNA 3'-UTR, 下调 YTHDF2 的过表达	抑制 HCC 细胞的增殖	[25]
circRNA	circMEG3 表达升高	METTL3	circMEG3 通过 METTL3 抑制端粒合成酶 H/ACA 核糖核蛋白 (Cbf5) 的表达	抑制 HCC 干细胞恶性分化	[26]
	circDLC1 表达升高	KIAA1429	KIAA1429 的沉默能增加 circDLC1 表达, 促进肝癌细胞增殖与转移	抑制 HCC 细胞的生长与转移细胞	[27]
	circRHBDD1 表达升高	YTHDF1	circRHBDD1 将 YTHDF1 招募到 PIK3R1 mRNA 并加速 PIK3R1 的翻译, 增强有氧糖酵解	限制了 HCC 中的抗 PD-1 的耐药性	[28]
	circGPR137B 表达升高	FTO	circGPR137B 通过 circGPR137B/miR-4739/FTO 反馈回路抑制 HCC 肿瘤发生和转移	抑制 HCC 肿瘤发生和转移	[29]
lncRNA	LINC00958 表达升高	METTL3	METTL3 增加了 LINC00958 的稳定性, 抑制 miR-3619-5p 的表达, 升高 HDGF 表达	促进 HCC 的生成	[30]
	LNCAROD 表达升高	METTL3、IGF2BP3	在细胞质中竞争性地与 miR-145-5p 结合, 上调 PKM2 表达, 增强有氧糖酵解	促进 HCC 进展和化疗药物的耐药性	[31]
	LINC00106 表达升高	METTL3、IGF2BP1	竞争结合海绵 let7f, 并影响 PI3K-Akt 信号通路	增强 HCC 的干细胞特性和转移性	[32]
	LINC01273 表达升高	METTL3、YTHDF2	LINC01273 促进 miR-600 的稳定性, 增强 miR-600 对 METTL3 的抑制作用, 导致 METTL3 表达降低	促进 HCC 细胞对索拉非尼耐药	[33]
	NIFK-AS1 表达升高	METTL3、IGF2BP1	METTL3/IGF2BP1 轴可以提高 NIFK-AS1 RNA 的稳定性, 增加 NIFK-AS1 的表达, 并影响 miR-637/AKT1/MMP-7 和 MMP-9 轴。转运体 OATP1B1/OATP1B3 对索拉非尼的摄取和转运减少	促进 HCC 细胞对索拉非尼耐药	[34]
	DUXAP8 表达升高	METTL3	METTL3 促进 DUXAP8 的稳定性, 竞争性结合 miR-584-5p 激活靶基因 MAPK1 和 MAPK-ERK 信号通路	促进 HCC 进展和干细胞特性	[35]
	ILF3-AS1 表达升高	METTL3、GF2BP1	METTL3/IGF2BP1 提高 ILF3-AS1 的稳定性, 升高 NIFK-AS1 表达	促进 HCC 细胞增殖、迁移和侵袭	[36]
	LncAY 表达升高	YTHDF2	YTHDF2 增加 LncCY 的半衰期, 促进 BMI1 的表达, 激活 Wnt/b-catenin 信号通路	促进 HCC 细胞增殖和迁移	[37]
	MEG3 表达降低	METTL3	通过 ceRNA 机制, 促进 miR-544b 表达, 降低靶基因 BTG2 表达	抑制 HCC 细胞增殖、侵袭和迁移	[38]

m6A 甲基化修饰在 HCC 免疫治疗中的作用 免疫检查点抑制剂的发现已经彻底改变了 HCC 的治疗方式, 抗程序性死亡受体 1 (PD-1) 治疗可以调节 T 细胞的杀伤活性, 激活抗肿瘤免疫反应^[39]。在一部分 HCC 患者中, 虽然抗 PD-1 药物作用较为持久, 但是也出现耐药性, 整体阻断率较低的情况^[40]。RNA m6A 修饰通过 YTHDF1 调控肿瘤抗原特异性免疫反应, 通过树突状细胞 (dendritic cells, DC) 影响肿瘤抗原特异性的 T 细胞免疫应答新机制, 相比于野生型小鼠, YTHDF1 敲除小鼠表现出较强的肿瘤抗原特异性 CD8⁺ T 细胞的应答, YTHDF1 可能成为免疫治疗的治疗靶点^[41]。但是, m6A 修饰如何与肿瘤微环境、肿瘤细胞的逃逸和代谢相联系, 如何发挥抗肿瘤作用, 还需要科研学者进一步的研究。

在癌症的发展过程中, 肿瘤细胞的免疫逃逸和能量代谢重新编程紧密交织在一起。肿瘤细胞在争夺葡萄糖方面胜过 T 细胞, 导致抗 PD-1 治疗的反应受限^[42], 因此, 靶向肿瘤糖酵解可能是克服抗 PD-1 治疗在 HCC 中的耐药性的一种新型策略^[43]。circRHBDD1 非编码 RNA 均起到了增强肿瘤细胞有氧糖酵解作用, 增加了抗 PD-1 药物耐药性。circRHBDD1 与 YTHDF1 相互作用, 并在 m6A 中增强 PIK3R1 的翻译, 通过 PI3K/AKT 信号通路增加肿瘤细胞有氧糖酵解, 降低 HCC 患者 CD8⁺ 的比例, 造成免疫逃逸。此外, circRHBDD1 抑制可以与抗 PD-1 治疗协同作用, 靶向 circRHBDD1/YTHDF1/PIK3R1 轴可能为 HCC 新的治疗方式^[28]。

BTBD10 的表达与肿瘤浸润的 B 细胞、T 细胞、巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞呈正相关; 并且 BTBD10 与 m6A 甲基化修饰呈正相关, 包括 METTL3、METTL14、WTAP、FTO、ALKBH5、YTHDC1、YthDF1-3、IGF2BP1-3, 这种相关性为提高靶向药物的有效率提供了新的视角^[44]。

结语 RNA m6A 修饰在肿瘤研究中日益受到关注, 大量的研究揭示了其在癌症发生发展过程的作用, 为癌症的早期诊断和靶向药物的开发提供了新的思路与方法, 但其在 HCC 中与靶蛋白之间的相互作用却十分复杂, 功能也各有不同。本文根据 HCC 发生、发展、预后差、易复发等特点, 对 m6A 甲基化修饰在 HCC 的侵袭与转移、调控肿瘤微环境的免疫治疗方面进行总结, 规律性探索有关 HCC 的 m6A 修饰与非编码 RNA 的互相作用以及在免疫治疗方面的新发现。但是, m6A 甲基化修饰靶向性明确的药物还并未进一步开发, 与非编码 RNA 相互作用的靶向性治疗建模还

未明确, 根据肿瘤细胞的免疫逃逸和代谢进行的免疫靶向治疗方案还未成体系, 这些问题是 HCC 未来诊断与创新药物发现中需进一步探讨的问题。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3) : 209–249.
- [2] JU W, ZHENG RS, ZHANG SW, *et al.* Cancer statistics in Chinese older people, 2022: current burden, time trends, and comparisons with the US, Japan, and the Republic of Korea [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66 (5) : 1079–1091.
- [3] CHEN WQ, XIA CF, ZHENG RS, *et al.* Disparities by province, age, and sex in site specific cancer burden attributable to 23 potentially modifiable risk factors in China: a comparative risk assessment [J]. *Lancet Glob Health*, 2019, 7 (2) : e257–e269.
- [4] NAULT JC, VILLANUEVA A. Biomarkers for hepatobiliary cancers [J]. *Hepatology*, 2020, 73 (Suppl 1) : 115–127.
- [5] COLOMBO M, BOCCACCIO V. HCV therapy and risk of liver cancer recurrence: who to treat? [J]. *Nat Rev Gastro Hepat*, 2018, 15 (7) : 392–393.
- [6] RONG DW, SUNGS, WU F, *et al.* Epigenetics: roles and therapeutic implications of non-coding RNA modifications in human cancers [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 25: 67–82.
- [7] QIU XY, YANG S, WANG S, *et al.* M6A demethylase ALKBH5 regulates PD-L1 expression and tumor immunoenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *Cancer Res*, 2021, 81 (18) : 4778–4793.
- [8] WANG Y, ZHAO JC. Update: mechanisms underlying N6-methyladenosine modification of eukaryotic mRNA [J]. *Trends Genet*, 2016, 32 (12) : 763–773.
- [9] CHEN XY, ZHANG J, ZHU JS. The role of m6A RNA methylation in human cancer [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18 (1) : 103.
- [10] LI ZD, LI FZ, PENG Y, *et al.* Identification of three m6A-related mRNAs signature and risk score for the prognostication of hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Med*, 2020, 9 (5) : 1877–1889.
- [11] MA JZ, YANG F, ZHOU CC, *et al.* METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N6-methyladenosine-dependent primary microRNA processing [J]. *Hepatology*, 2017, 65 (2) : 529–543.
- [12] ZHANG BH, YAN LN, YANG JY. Pending role of METTL14 in liver cancer [J]. *Hepatobiliary Surg Nutr*, 2019, 8 (6) : 669–670.
- [13] CHEN MN, WONG CM. The emerging roles of N6-methyladenosine (m6A) deregulation in liver carcinogenesis [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1) : 44.
- [14] SENGEZ B, CARR BI, ALOTAIBI H. EMT and inflammation:

- crossroads in HCC [J]. *J Gastrointest Cancer*, 2023, 54 (1): 204–212.
- [15] LIN XY, CHAI GS, WU YM, *et al.* RNA m6A methylation regulates the epithelial mesenchymal transition of cancer cells and translation of Snail [J]. *Nat Commun*, 2019, 10 (1): 2065.
- [16] QIAO KL, CHEN CH, LIU HY, *et al.* Pinin induces epithelial-to-mesenchymal transition in hepatocellular carcinoma by regulating m6A modification [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 7529164.
- [17] FAN ZY, GAO Y, ZHAN GW, *et al.* METTL3/IGF2BP1/CD47 contributes to the sublethal heat treatment induced mesenchymal transition in HCC [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 546: 169–177.
- [18] CHEN MN, WEI L, LAW CT, *et al.* RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2 [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (6): 2254–2270.
- [19] DAI DJ, WANG HY, ZHU LY, *et al.* N6-methyladenosine links RNA metabolism to cancer progression [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9 (2): 124.
- [20] 王月帆, 葛春梅, 尹昊璜, 等. m6A 甲基化修饰识别蛋白 YTHDF2 在肝癌组织中的表达及临床意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21 (9): 1601–1606. WANG YF, GE CM, YIN HZ, *et al.* Expression and clinical significance of m6A binding-protein YTHDF2 in hepatocellular carcinoma [J]. *Progress Modern Biomed*, 2021, 21 (9): 1601–1606.
- [21] HOU JJ, ZHANG H, LIU J, *et al.* Correction to: YTHDF2 reduction fuels inflammation and vascular abnormalization in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 137.
- [22] ZHANG CZ, HUANG SZ, ZHUANG HK, *et al.* YTHDF2 promotes the liver cancer stem cell phenotype and cancer metastasis by regulating OCT4 expression via m6A RNA methylation [J]. *Oncogene*, 2020, 39 (23): 4507–4518.
- [23] ZHONG L, LIAO D, ZHANG MF, *et al.* YTHDF2 suppresses cell proliferation and growth *via* destabilizing the EGFR mRNA in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2019, 442: 252–261.
- [24] ALARCON CR, LEE H, GOODARZI H, *et al.* N6-methyladenosine marks primary microRNAs for processing [J]. *Nature*, 2015, 519 (7544): 482–485.
- [25] YANG Z, LI J, FENG GX, *et al.* MicroRNA-145 modulates N6-methyladenosine levels by targeting the 3'-untranslated mRNA region of the N6-methyladenosine binding YTH domain family 2 protein [J]. *J Biol Chem*, 2017, 292 (9): 3614–3623.
- [26] JIANG XX, XING LB, CHEN YJ, *et al.* CircMEG3 inhibits telomerase activity by reducing Cbf5 in human liver cancer stem cells [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 23: 310–323.
- [27] LIU HL, LAN T, LI H, *et al.* Circular RNA circDLC1 inhibits MMP1-mediated liver cancer progression *via* interaction with HuR [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (3): 1396–1411.
- [28] CAI J, CHEN ZQ, ZHANG Y, *et al.* CircRHBD1 augments metabolic rewiring and restricts immunotherapy efficacy *via* m6A modification in hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 24: 755–771.
- [29] LIU LY, GU MJ, MA JH, *et al.* CircGPR137B/miR-4739/FTO feedback loop suppresses tumorigenesis and metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. *Mol Cancer*, 2022, 21 (1): 149.
- [30] ZUO XL, CHEN ZQ, GAO W, *et al.* M6A-mediated upregulation of LINC00958 increases lipogenesis and acts as a nanotherapeutic target in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hematol Oncol* 2020, 13 (1): 5.
- [31] JIA GZ, WANG Y, LIN CJ, *et al.* LNCAROD enhances hepatocellular carcinoma malignancy by activating glycolysis through induction of pyruvate kinase isoform PKM2 [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40 (1): 299.
- [32] LIANG WJ, WANG Y, ZHANG QY, *et al.* M6A-mediated upregulation of LINC00106 promotes stemness and metastasis properties of hepatocellular carcinoma *via* sponging Let7f [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 781867.
- [33] KONG HF, SUN J, ZHANG W, *et al.* Long intergenic non-protein coding RNA 1273 confers sorafenib resistance in hepatocellular carcinoma *via* regulation of methyltransferase 3 [J]. *Bioengineered*, 2022, 13 (2): 3108–3121.
- [34] CHEN YT, XIANG D, ZHAO XY, *et al.* Upregulation of lncRNA NIFK-AS1 in hepatocellular carcinoma by m6A methylation promotes disease progression and sorafenib resistance [J]. *Hum Cell*, 2021, 34 (6): 1800–1811.
- [35] LIU ZF, LU J, FANG H, *et al.* m6A modification-mediated DUXAP8 regulation of malignant phenotype and chemotherapy resistance of hepatocellular carcinoma through miR-584-5p/MAPK1/ERK pathway axis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 783385.
- [36] BO CW, LI N, HE L, *et al.* Long non-coding RNA ILF3-AS1 facilitates hepatocellular carcinoma progression by stabilizing ILF3 mRNA in an m6A-dependent manner [J]. *Hum Cell*, 2021, 34 (6): 1843–1854.
- [37] CHEN MH, FU LS, ZHANG F, *et al.* LncAY controls BMI1 expression and activates BMI1/Wnt/ β -catenin signaling axis in hepatocellular carcinoma [J]. *Life Sci*, 2021, 280: 119748.
- [38] WU J, PANG RH, LI MN, *et al.* m6A-Induced lncRNA MEG3 suppresses the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma cell through miR-544b/BTG2 signaling [J]. *Onco Targets Ther*, 2021, 14: 3745–3755.
- [39] 朱金霞, 刘光伟, 杨培伟. 调控 PD-1/PD-L1 表达影响肝癌进展的分子机制研究进展 [J]. *中西医结合肝病杂志*, 2022, 32 (11): 1049–1053. ZHU JX, LIU GW, YANG PW. Molecular mechanism research progress on regulating PD-1/PD-L1 expression and affecting liver cancer progression [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Liver Dis*, 2022, 32 (11): 1049–1053.
- [40] 疆帆, 单云峰. 免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂与 CAR-T

- 治疗在肝癌中的研究进展 [J]. 肝胆胰外科杂志, 2020, 32 (2): 65-70. JIANG F, DAN YF. Research progress of immune checkpoint PD-1/PD-L1 inhibitors and CAR-T therapy in liver cancer [J]. J Hepatob Pancreat Surg, 2020, 32 (2): 65-70
- [41] HAN DL, LIU J, CHEN CY, *et al.* Anti-tumour immunity controlled through mRNA m6A methylation and YTHDF1 in dendritic cells [J]. Nature, 2019, 566 (7743): 270-274.
- [42] ZHANG HL, WANGMD, ZHOU X, *et al.* Blocking preferential glucose uptake sensitizes liver tumor-initiating cells to glucose restriction and sorafenib treatment [J]. Cancer Lett, 2016, 388 (1): 1-11.
- [43] KONG JJ, YU GS, SIW, *et al.* Identification of a glycolysis-related gene signature for predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [J]. BMC Cancer, 2022, 22 (1): 142.
- [44] LI JH, TIAN XJ, NIE Y, *et al.* BTBD10 is a prognostic biomarker correlated with immune infiltration in hepatocellular carcinoma [J]. Front Mol Biosci, 2022, 8 (1): 762541.

[文章编号] 1007-7669 (2025) 04-0257-08

[DOI号] 10.14109/j.cnki.xyylc.2025.04.04

靶向降钙素基因相关肽通路的偏头痛药物研究进展

刘睿娟^{1,2}, 饶跃峰², 朱建国¹

(1. 苏州大学附属第一医院 药学部, 江苏 苏州 215000; 2. 浙江大学医学院附属第一医院 临床药学部, 浙江 杭州 310003)

[关键词] 偏头痛; 降钙素基因相关肽; 吉泮类; 单克隆抗体

[摘要] 偏头痛是一种反复发作的神经系统疾病, 被世界卫生组织列为致残的第二大原因。目前预防和治疗偏头痛的药物大多是非特异性的或存在禁忌证/严重不良反应, 近年来通过对偏头痛病理生理机制中起关键作用的降钙素基因相关肽 (CGRP) 进行研究, 开发出了靶向 CGRP 通路阻断剂, 包括 CGRP 受体拮抗剂 (吉泮类) 和抗 CGRP 单克隆抗体。目前相关研究中此类药物被证明有良好的安全性、有效性及耐受性。本文对靶向 CGRP 通路的相关临床试验及研究结果进行综述, 旨在为今后国内偏头痛治疗药物的选择提供依据。

[中图分类号] R971

[文献标志码] A

Research progress of migraine drugs targeting pathway of calcitonin gene-related peptide

LIU Rui-juan^{1,2}, RAO Yue-feng², ZHU Jian-guo¹

(1. Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou JIANGSU 215000, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Zhejiang University Medical College, Hangzhou ZHEJIANG 310003, China)

[KEY WORDS] migraine; calcitonin gene-related peptide; gepants; monoclonal antibodies

[ABSTRACT] Migraine is a recurrent neurological disorder recognized by the World Health Organization as the second

[收稿日期] 2024-05-29 [接受日期] 2025-02-10

[作者简介] 刘睿娟, 女, 副主任药师, 硕士, 主要从事医院药学研究, Phn: 86-512-6797-3021, E-mail: lrjcpu@126.com。朱建国, 男, 主任药师, 硕士, 主要从事医院药学研究, E-mail: 15950005195@163.com

[通讯作者] 朱建国