

RNA 甲基化在非小细胞肺癌微环境中的调控作用*

徐陈鑫^{1,2}, 马丽芳^{1,2,△}

1. 上海交通大学医学院附属胸科医院检验科, 上海 200030; 2. 上海交通大学医学院医学技术学院, 上海 200025

摘要: RNA 甲基化是一类关键的表观遗传学修饰, 在调控信使 RNA (mRNA) 稳定性、剪接、转运和翻译等方面发挥重要作用。近年来, 随着研究的不断深入, RNA 甲基化在肿瘤发生发展、免疫逃逸、代谢重编程及治疗应答中的重要意义逐渐被揭示。非小细胞肺癌 (NSCLC) 的肿瘤微环境是由免疫细胞、基质细胞、血管网络及细胞因子等多种成分共同构成的复杂系统, 可通过多方面作用影响肿瘤的免疫状态和治疗反应。该文综述了 RNA 甲基化在 NSCLC 免疫微环境、细胞外基质、血管生成及代谢重编程中的调控作用, 进一步探讨其作为免疫治疗靶点和生物标志物的潜力。

关键词: 非小细胞肺癌; RNA 甲基化; m⁶A 修饰; 肿瘤微环境; 免疫治疗

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.06.002

中图法分类号: R734.2

文章编号: 1673-4130(2026)06-0646-09

文献标志码: A



马丽芳

Regulatory role of RNA methylation in the tumor microenvironment of non-small cell lung cancer*

XU Chenxin^{1,2}, MA Lifang^{1,2,△}

1. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Chest Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. College of Health Science and Technology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Abstract: RNA methylation is a key type of epigenetic modification that plays an important role in regulating messenger RNA (mRNA) stability, splicing, transport, and translation. In recent years, roles of RNA methylation in non-small cell lung cancer (NSCLC) has deepened, showing its significant implications in tumorigenesis, immune evasion, metabolic reprogramming, and treatment responses. The tumor microenvironment of NSCLC is a complex system composed of various components including immune cells, stromal cells, vascular networks, and cytokines, profoundly influencing the tumor's immune state and therapeutic response. This article reviews the regulatory effects of RNA methylation on the immune microenvironment, extracellular matrix, angiogenesis, and metabolic reprogramming in NSCLC, and further exploring its potential as an immunotherapy target and biomarker. Finally, it analyzes the challenges and developmental directions currently faced by research to provide a theoretical basis for optimizing immunotherapy strategies for NSCLC.

Key words: non-small cell lung cancer; RNA methylation; m⁶A modification; tumor microenvironment; immunotherapy.

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因之一^[1], 非小细胞肺癌 (NSCLC) 是其中最普遍的亚型^[2], 尽管近

年来 NSCLC 的免疫治疗和靶向治疗取得了一定进展, 但大部分患者仍面临复发与耐药的问题^[3-4]。肿

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82472771); 2024 年上海市“东方英才”计划青年项目 (QNWS2024061)。

专家简介: 马丽芳, 医学博士, 副研究员, 上海交通大学医学院硕士研究生导师, 现任上海市胸科医院检验科副主任, 美国马萨诸塞大学医学院访问学者; 入选 2025 年全球前 2% 顶尖科学家榜单; 主要从事胸部肿瘤、心血管及感染性疾病三大亚专科精准检测平台建设; 聚焦循环肿瘤 DNA (ctDNA)、胸部肿瘤液体活检分子诊断及肿瘤免疫逃逸分子机制的基础及转化医学研究; 主持国家自然科学基金项目 3 项, 省部级和局级项目 5 项, 其他科研项目 4 项; 获“东方英才”青年项目、“启明星”“扬帆”“新优青”和“晨光”等人才计划项目资助; 授权专利 5 项, 以第一作者或通信作者 (含共同) 发表 SCI 论文 40 余篇, ESI 高被引论文 4 篇; 荣获上海交通大学“三八红旗手”、上海市胸科医院“院长奖”提名奖、检验医学分会优秀青年科研成果奖、上海交通大学医学院九龙医学优秀青年人才提名奖; 兼任上海市中西医结合学会第四届检验医学专业委员会青年委员, 上海市医学会输血专科分会青年委员, 上海市抗癌协会肿瘤标志物专业委员会肿瘤免疫学组委员, 《View》第二届青年编委等。

△ 通信作者, E-mail: mlf2281@sju.edu.cn.

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20251126.1536.002\(2025-12-26\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1176.R.20251126.1536.002(2025-12-26))

瘤微环境(TME)作为调控肿瘤异质性、治疗反应与免疫逃逸的核心平台,逐渐成为癌症研究的重点。NSCLC 的微环境具有缺氧显著、代谢重编程活跃的特点,同时有多种免疫抑制性细胞浸润,且具有丰富的驱动基因突变影响 TME,导致治疗响应差异大。表皮生长因子受体(EGFR)突变型肿瘤表现出强髓系细胞募集能力,但 CD8⁺ 免疫应答能力低下^[5]。KRAS 突变型肿瘤呈现 T、B 细胞多个亚群扩增。TP53 突变肿瘤中免疫相关基因转录增加,活化 CD8⁺ T 细胞、活化 CD4⁺ 记忆 T 细胞、趋化因子和促炎症因子表达水平增加^[6]。STK11 突变肿瘤表现出免疫抑制的环境,CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞浸润减少,中性粒细胞的累积和促肿瘤细胞因子的过度产生^[7]。RNA 甲基化修饰作为表观遗传调控的重要一环,被广泛证实调节肿瘤细胞-微环境细胞相互作用(互作)中发挥关键作用。为了深入理解 RNA 甲基化如何调控 TME,本文首先回顾了 RNA 甲基化修饰及其生物功能,并简要概述 TME 的组成与特征,而后综述了 RNA 甲基化在 NSCLC 免疫微环境、细胞外基质、血管生成及代谢重编程中的调控作用,进一步探讨其作为免疫治疗靶点和生物标志物的潜力。

1 RNA 甲基化修饰与 TME

1.1 RNA 甲基化修饰的生物学功能和调控机制

RNA 甲基化是指在甲基转移酶的催化下,甲基基团选择性地添加到 RNA 的碱基上的化学修饰现象^[8]。作为表观遗传学中迅速发展的主题,它在调控基因表达中的重要性不断被揭示。RNA 甲基化修饰广泛存在于信使 RNA(mRNA)、转运 RNA(tRNA)、核糖体 RNA(rRNA) 和非编码 RNA(ncRNA) 中^[9],参与 RNA 的剪接、稳定性、核输出、翻译效率等多种转录后调控过程^[10]。这些修饰依赖于“writer”蛋白(如 METTL3、NSUN2、METTL1)添加甲基基团、“reader”蛋白(如 YTH 家族、IGF2BP 家族、eIF3)识别甲基化修饰并引起后续效应和“eraser”蛋白(如 FTO、ALKBH5)去除甲基基团。当识别蛋白结合 RNA 上的甲基化修饰位点后,可以通过调节 mRNA 的稳定性或后续的翻译过程,从而影响细胞的生理功能。此外,ncRNA 上也可以发生 RNA 甲基化^[10-11]。同时,非编码 RNA 也能反过来作为调节这些 RNA 甲基化修饰的重要因素。迄今为止,已知超过 170 种 RNA 修饰,其中 N6-甲基腺苷(m⁶A)、5-甲基胞苷(m⁵C)和 7-甲基鸟苷(m⁷G)是研究最为深入的几种^[12]。值得注意的是,RNA 甲基化不仅在肿瘤细胞内部调控相关信号通路,还能够重塑 TME 间接影响肿瘤发展^[13]。近年来,较多研究开始关注 RNA 修饰在调控免疫细胞功能、免疫检查点表达及肿瘤免疫治疗反应中的作用机制。

1.2 TME 的定义、组成和特征 TME 是指肿瘤组

织中除肿瘤细胞外的各种成分及其所处的生理环境,由免疫细胞、基质细胞、血管系统、细胞因子网络及代谢物组成^[14]。TME 不仅为肿瘤细胞提供生长支持,还在调控肿瘤进展、免疫逃逸、耐药性等方面发挥决定性作用^[8,15]。例如,T 细胞浸润型肿瘤通常对程序性死亡受体 1(PD-1)/程序性死亡受体配体 1(PD-L1)抑制剂敏感,而“冷免疫肿瘤”则常常耐药^[16]。NSCLC 的 TME 尤其表现出免疫浸润程度的异质性、免疫抑制细胞丰富和代谢紊乱等特征,其 TME 的组成直接决定了免疫治疗的反应模式^[8,17]。传统 TME 研究侧重于细胞组分的功能与信号通路,但随着高通量技术如单细胞测序的发展,越来越多的研究将基因层面的修饰纳入肿瘤调控网络。RNA 甲基化可在基因层面调控免疫细胞分化、浸润、细胞因子分泌及代谢适应,从而塑造 TME。

RNA 甲基化调控 TME 的多个方面。RNA 甲基化通过影响免疫检查点分子的稳定性、调节细胞因子的分泌及免疫相关通路等机制调控 NSCLC 的免疫微环境。在基质细胞方面,肿瘤相关成纤维细胞(CAF)与 RNA 甲基化之间的互作可以促进血管生成、胶原纤维生成及侵袭性。此外,RNA 甲基化修饰也能参与调节关键代谢通路,影响 TME 的代谢重编程。见图 1。

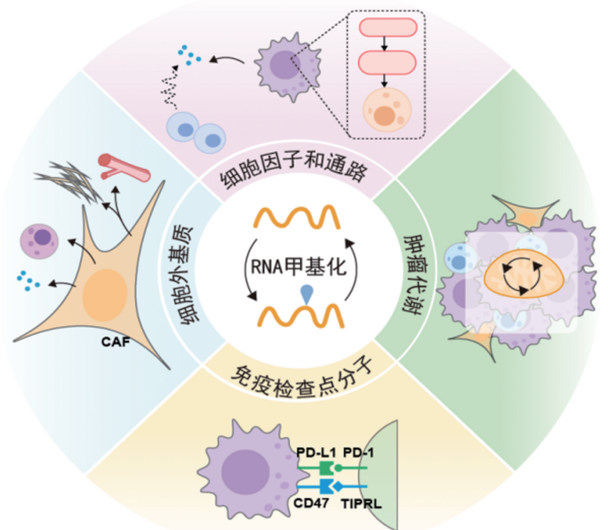


图 1 RNA 甲基化通过多种机制调控 TME

2 RNA 甲基化对免疫微环境的影响

肿瘤的发生和发展不仅取决于肿瘤细胞自身的遗传和表观改变,还与其所处的肿瘤免疫微环境(TIME)密切相关。TME 中的免疫系统在抑癌与促癌之间维持复杂的动态平衡。免疫系统在肿瘤演进过程中既扮演“清除者”的角色,也可能在某些阶段主动诱导免疫耐受,使免疫细胞失去杀伤功能,甚至分泌生长因子、促血管生成因子等,间接促进肿瘤细胞增殖、侵袭与转移^[15,18-20]。抗肿瘤免疫反应是机体免

疫系统识别并清除肿瘤细胞的过程,主要涉及先天性免疫和适应性免疫。在正常情况下,树突状细胞(DC 细胞)等抗原提呈细胞通过摄取和呈递肿瘤抗原,激活 CD8⁺ T 细胞介导的细胞毒性免疫,同时 CD4⁺ T 细胞通过分泌细胞因子增强免疫效应。细胞毒性 CD8⁺ T 细胞可识别并杀伤表达肿瘤相关抗原的肿瘤细胞,是抗肿瘤免疫的核心效应细胞。然而,肿瘤可以通过表达免疫检查点配体(如 PD-L1)^[15]、分泌免疫抑制因子,如转化生长因子-β(TGF-β)、白细胞介素(IL)-10^[15]、重编程代谢环境等方式^[19],导致 T 细胞功能衰竭,形成“冷免疫微环境”。与此同时,肿瘤相关巨噬细胞(TAM)常呈现 M2 型表型,促进血管生成和肿瘤扩散^[20];调节性 T 细胞(Treg)抑制效应 T 细胞活性^[18],加剧免疫抑制。这种复杂的免疫抑制生态为肿瘤免疫治疗带来了巨大挑战,也提供了新的干预靶点。

2.1 RNA 甲基化通过细胞因子网络和信号通路调控 NSCLC 的抗肿瘤免疫反应 近年来,越来越多的研究揭示 RNA 甲基化修饰在 NSCLC 免疫微环境中的关键作用。这些修饰不仅调节肿瘤细胞自身的免疫逃逸能力,还通过直接或间接影响细胞因子及趋化因子分泌,调控免疫细胞的招募和分化,以重塑免疫微环境,见图 2、表 1。m⁶A 去甲基化酶 ALKBH5 在 NSCLC 中,通过促进 C-C 基序趋化因子配体(CCL)2 和 C-X-C 基序趋化因子配体(CXCL)10 的分泌,增强 PD-L1 阳性 TAM 的募集,并诱导其 M2 型极化,从而加剧免疫抑制状态^[21]。METTL3 介导的 m⁶A 修饰被证实能够抑制和机体先天性免疫有关的视黄酸诱导基因 I(RIG-I)-线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)信号通路的激活^[22]。MAVS 本是先天性免疫的抗病毒组分,但在肿瘤中却呈现相反的功能。它通过稳定线粒体代谢、抑制干扰素信号或激活核因子-κB(NF-κB)等途径,为肿瘤细胞提供生存优势,并削弱抗肿瘤治疗的疗效^[23]。另一项研究显示,METTL3 通过增强促肿瘤发生的趋化因子 CXCL1、CXCL5 和 CCL20 的表达,促进炎症相关信号激活,同时通过 m⁶A 依赖性机制使 PD-L1 mRNA 不稳定,共同驱动“非炎症”免疫微环境的形成^[24]。此外,METTL3 通过 SNHG1/miR-140-3p 轴上调 UBE2C,在肺腺癌和鳞癌中促进趋化因子分泌,募集更多免疫细胞进入 TME。然而,该通路与某些非典型趋化因子(如 CCL25、CCL27)呈负相关,可能提示其在调控免疫细胞中的选择性作用^[25]。这一结果提示,METTL3 在调控免疫抑制与肿瘤炎症平衡方面具有双重作用。此外,RNA 甲基化识别蛋白 HNRNPC 的敲低被发现可增强 CD8⁺ 和 CD4⁺ T 细胞的肿瘤内浸润,同时伴随胶原蛋白表达及血管生成增加,进一步说明 RNA 甲基化结合蛋白可能间接通过细胞外基质(ECM)或血管状态调节

TME 免疫表型^[26]。

综上所述,RNA 甲基化修饰在 NSCLC 免疫微环境中呈现出“双刃剑”特性,既能通过调控趋化因子(如 CCL2、CXCL10)增强肿瘤免疫抑制能力,也能在某些条件下通过激活 RIG-I-MAVS 通路促进抗肿瘤免疫,为后续靶向 RNA 修饰的免疫治疗策略提供了潜力方向。见图 2。

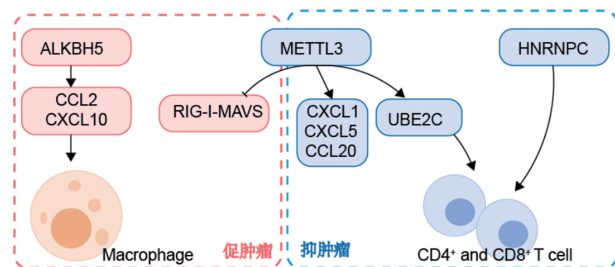


图 2 RNA 甲基化相关分子通过影响分泌蛋白和免疫细胞招募调控免疫微环境

表 1 RNA 甲基化相关分子通过影响分泌蛋白和免疫细胞招募调控免疫微环境

蛋白名称	在 NSCLC 中的作用	参考文献
ALKBH5	促进 CCL2 和 CXCL10 的分泌引起 TAM 浸润	[21]
METTL3	抑制先天性免疫相关的 RIG-I-MAVS 信号通路	[22]
	促进 CXCL1、CXCL5 和 CCL20 的分泌引起炎症	[24]
	上调 UBE2C 向 TME 募集免疫细胞	[25]
HNRNPC	增强 CD4 ⁺ 和 CD8 ⁺ T 细胞浸润	[26]

2.2 RNA 甲基化修饰通过调控 NSCLC 中免疫检查点蛋白表达影响 T 细胞功能及免疫逃逸 免疫检查点能防止 T 细胞过度活化以避免自身免疫损伤。但在某些情况下,肿瘤细胞会高表达免疫检查点蛋白,从而抑制 T 细胞的活化和功能,逃避免疫攻击^[27]。近几十年来,人们探索了大量免疫检查点,研究较为广泛的免疫检查点包括细胞毒性 T 淋巴细胞抗原 4 (CTLA-4) 和 PD-1。CTLA-4 是一种主要在活化 T 细胞和 Treg 上表达的免疫检查点分子。它与共刺激分子 CD80/CD86 具有更高亲和力,竞争性抑制 CD28 的活化信号,从而限制 T 细胞活化^[27]。PD-1 是一种在活化的 T 细胞、B 细胞和自然杀伤 T 细胞(NKT)上表达的抑制性受体,属于免疫球蛋白超家族,其主要功能是在免疫应答后期抑制 T 细胞效应功能,从而防止免疫系统过度活跃引发自身免疫反应。PD-L1 是 PD-1 的主要配体,在 TME 中,PD-L1 表达上调可通过与 T 细胞表面的 PD-1 结合,抑制其增殖和细胞毒活性,从而实现免疫逃逸^[27]。PD-1/PD-L1 通路的阻断已成为肿瘤免疫治疗的核心策略,广泛应用于 NSCLC、黑色素瘤、肾癌等多种恶性肿瘤。

RNA 甲基化能够调控免疫检查的分子表达,影响 NSCLC 的 TME。RNA 甲基化可以直接靶向

PD-L1 分子。例如, m^6A 识别蛋白 YTHDF3 能促进 PD-L1 表达,使肿瘤细胞逃避 $CD8^+$ T 细胞的攻击和识别^[28]。与此同时, RNA 甲基化也能通过作用于非编码 RNA 间接调控 PD-L1 表达。METTL3/YTHDF2 轴通过 m^6A 修饰调控 LINC02418 的稳定性,通过泛素-蛋白酶体途径促进 PD-L1 降解,从而充当其负调控因子。这表明 PD-L1 表达受到 RNA 修饰介导的多层级调控^[29]。有意思的是, METTL3 在 NSCLC 中具有双重调控作用:一方面,通过 m^6A 修饰提升促肿瘤趋化因子的表达,招募免疫抑制细胞;另一方面,通过 m^6A 依赖方式使 PD-L1 mRNA 不稳定,从而形成冷 TIME^[24],体现出其在不同环境下对免疫反应的动态调控。另一项研究显示, METTL3 通过 m^6A 修饰增强 circIGF2BP3 的稳定性,后者间接上调 PKP3,经 PKP3-FXR1-OTUB1-PD-L1 轴增强 PD-L1 稳定性,促进肿瘤免疫逃逸^[30]。此外,高表达的 m^6A 阅读蛋白 YTHDF1 与 YTHDF2 与肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)增多和 PD-L1 表达降低相关,提示其与更好的临床预后相关^[31]。还有研究发现, m^6A 去甲基化酶 ALKBH5 在原发性 NSCLC 组织中表达上调,其表达与 PD-L1 水平和 TAM 浸润密切相关,提示 ALKBH5 可作为预测免疫疗效的潜在生物标志物^[21]。除了 m^6A , m^5C 修饰也参与调节 PD-L1 表达与 T 细胞功能。研究发现 PD-L1 mRNA 是 m^5C 甲基转移酶 NSUN2 的直接靶标, NSUN2 通过 m^5C 修饰增强 PD-L1 的稳定性,而 m^5C 识别蛋白 ALYREF 介导这一效应^[32]。NSUN2 的敲低可降低 PD-L1 表达并增强 $CD8^+$ T 细胞活性与浸润水平,最终提升抗

肿瘤免疫反应^[32]。RNA 甲基化也被发现调控先天性免疫相关免疫检查点分子。CD47-SIRP α 通路是备受关注的巨噬细胞免疫检查点。巨噬细胞可以通过吞噬作用清除肿瘤细胞,但是该吞噬作用可以被 CD47-SIRP α 免疫检查点通路抑制。研究人员发现, METTL14 介导长链非编码 RNA KCTD21-AS1 的 m^6A 修饰,增强其 RNA 稳定性,间接上调免疫逃逸相关因子 CD47 及 TIPRL,不仅促进 NSCLC 细胞的增殖与转移,还抑制巨噬细胞的吞噬能力与癌细胞自噬^[33]。此外, ALKBH5 的缺失被认为能通过 m^6A 修饰上调的 CD47 表达,促进免疫抑制和治疗抵抗,而联合 CD47 抑制剂与 EGFR-TKI 的策略则被证实可显著增强抗肿瘤免疫效果与治疗敏感性^[34]。见图 3 及表 2。

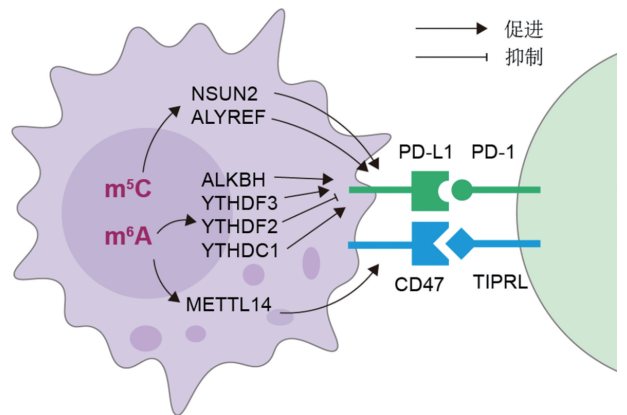


图 3 RNA 甲基化相关分子通过影响免疫检查点分子调控免疫微环境

表 2 RNA 甲基化相关分子通过影响免疫检查点分子调控免疫微环境

类型	蛋白名称	在 NSCLC 中的作用	参考文献
m^6A	ALKBH5	与 PD-L1 水平呈正相关	[21]
		上调 m^6A 修饰的 CD47 表达	[34]
	YTHDF3	促进 PD-L1 表达	[28]
	METTL3/YTHDF2	通过 LINC02418 间接促进 PD-L1 降解	[24, 29]
	METTL3/YTHDC1	通过 circIGF2BP3 间接增强 PD-L1 蛋白稳定性	[30]
m^5C	METTL14	通过 KCTD21-AS1 间接上调 CD47 及 TIPRL	[33]
	NSUN2	增强 PD-L1 的稳定性	[32]
	ALYREF	增强 PD-L1 的稳定性	[32]

综上, RNA 甲基化修饰通过调控 PD-L1 表达稳定性、影响 T 细胞识别与浸润、塑造免疫逃逸环境等多种方式,深度介入 NSCLC 中免疫细胞的功能调节。未来靶向 RNA 修饰机制有望成为提高免疫治疗反应率的重要策略。

3 RNA 甲基化对基质细胞和细胞外基质的影响

在 NSCLC TME 中, CAF 作为主要的非免疫基

质细胞类型,发挥着不可忽视的作用。CAF 来源多样,包括组织固有成纤维细胞、上皮细胞上皮-间质转化(EMT)、骨髓来源间充质干细胞等。不同于正常成纤维细胞, CAF 表现出持续活化的状态,能够通过分泌生长因子、细胞因子、趋化因子以及重塑 ECM 等方式,促进 NSCLC 细胞的增殖、侵袭、免疫逃逸和耐药^[35]。CAF 常通过分泌 TGF- β 、IL-6、CXCL12 等因

子激活 STAT3、MAPK 等信号通路,从而诱导免疫抑制型微环境的形成。同时,CAF 能调节 T 细胞募集、抑制 NK 细胞活性、诱导 M2 型巨噬细胞极化。

近年来,CAF 自身的表观调控机制正在被逐步揭示,特别是 RNA 甲基化修饰在其活化、功能维持和信号转导调控中的作用。CAF 来源的外泌体中富含 m⁶A 修饰的 mRNA,能通过细胞间通信激活肿瘤细胞内的促增殖通路^[36]。在 NSCLC 中,研究发现,HNRNPC 敲低与 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的浸润增强密切相关,并伴随着胶原蛋白产生和血管生成的增加^[26]。这提示 m⁶A 相关的 RNA 结合蛋白不仅调控免疫相关 TME,也能影响基质微环境。此外,CAF 来源的 IL-18 被证实是 METTL3 对抗 NSCLC 免疫抑制的关键效应分子。研究表明,在 METTL3 上调的条件下,IL-18 表达水平增加,进而激活 NF-κB 信号通路,驱动肿瘤免疫抑制^[37]。这提示 METTL3 可能通过调控 CAF 细胞因子谱。此外,CAF 外泌体中的 METTL3 促进 SLC7A5 mRNA 的稳定性,促进了 NSCLC 细胞的增殖和侵袭^[38]。有研究表明,CAF 可以反过来调节肿瘤内 m⁶A 水平,CAF 分泌的血管内

皮生长因子 A(VEGFA)可以上调 METTL3 水平,提高 RAC3 mRNA 的 m⁶A 修饰水平,增强其稳定性和翻译效率,从而激活下游蛋白激酶 B(AKT)/NF-κB 信号通路,进而增强 CAF 对肿瘤细胞迁移和侵袭的促进作用^[39]。这表明 TME 与 RNA 甲基化修饰间可能存在双向的调节互作关系。m⁶A 的擦除蛋白 FTO 被发现能够通过介导 CAF 中 NNMT 的 m⁶A 去甲基化促进 M2 巨噬细胞极化^[40]。见图 4、表 3。

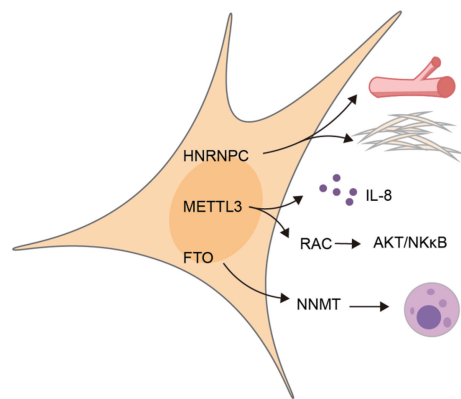


图 4 RNA 甲基化相关分子通过影响基质细胞和细胞外基质调控 TME

表 3 RNA 甲基化相关分子通过影响基质细胞和细胞外基质调控 TME

蛋白名称	在 NSCLC 中的作用	参考文献
HNRNPC	胶原蛋白产生和血管生成的增加	[26]
METTL3	CAF 来源的 IL-18 表达增加	[37]
	促进 RAC3 mRNA 稳定,激活 AKT/NF-κB 通路,增强 CAF 介导的肿瘤细胞迁移和侵袭	[39]
FTO	介导 CAF 中 NNMT 的 m ⁶ A 去甲基化,促进 M2 巨噬细胞极化	[40]

综上所述,RNA 甲基化通过调控 CAF 相关基因,参与了免疫微环境调节、细胞迁移增强、ECM 重塑与血管生成等关键过程。这些发现拓展了研究人员对 CAF 在 NSCLC 中作用机制的理解,RNA 修饰不仅改变基质细胞的基因表达谱,也可能参与其向促瘤型表型的重编程。因此,理解 CAF 在 NSCLC 中的功能及其表观调控机制,特别是 RNA 甲基化如何影响 CAF-肿瘤及 CAF-免疫细胞的互作,将有助于识别新的治疗靶点,改善 TME 相关免疫治疗效果。

4 RNA 甲基化与血管生成及代谢重编程

NSCLC 是以生长缓慢和高度异质性为特点的恶性肿瘤,血管生成和代谢重编程是维持其进展与免疫逃逸的两个关键特征。肿瘤新生血管不仅为癌细胞提供氧气和营养,还通过调控免疫细胞浸润与激活状态,塑造出一个免疫抑制性微环境^[41]。而代谢重编程则是肿瘤细胞在面对低氧、低营养等胁迫状态下的适应性变化,表现为增强有氧糖酵解(Warburg 效应)、谷氨酰胺代谢依赖性升高及脂质合成的激活等^[42]。在 NSCLC 中,血管内皮生长因子(VEGF)家族、血管生成素(ANGPTs)及其受体广泛表达,并通过自分泌

和旁分泌机制促进内皮细胞增殖和血管生成。与此同时,NSCLC 细胞重构其代谢网络,不仅满足能量供给,还改变 TME 中乳酸浓度、氧张力与免疫细胞功能。值得注意的是,近年来研究发现,RNA 甲基化修饰,尤其是 m⁶A 和 m⁷G 等,在调控 VEGFA 表达^[43-44]、葡萄糖转运体表达^[45]、关键酶翻译^[46-48]等过程中发挥重要作用。RNA 甲基化通过多种机制促进血管新生。例如,m⁶A 修饰增强 VEGFA mRNA 的稳定性和翻译效率^[43-44],促进血管生成。METTL3 也被证实多种肿瘤中上调,增强低氧诱导因子 1α(HIF-1α)通路活性,从而加速低氧诱导的血管形成^[49]。在代谢重编程方面,RNA 甲基化能够调控糖酵解关键酶如 PKM2^[46-47]、HK2^[48]的表达,维持 Warburg 效应。RNA 修饰不仅影响肿瘤细胞本身的代谢,还可能通过调控 TME 间接影响免疫细胞的功能,重编程 TME 的代谢状态。例如,YTHDF1 的过表达可增加肿瘤内乳酸浓度,减弱 CD8⁺ T 细胞杀伤作用,降低免疫治疗响应率^[50]。肿瘤血管生成与代谢重编程是 TME 适应性的重要表现,也是影响免疫治疗反应和耐药性的关键因素。因此,深入探究 NSCLC 中

RNA 甲基化对血管生成与代谢重编程的影响,有望揭示 TME 演化的关键环节,并为联合抗血管或代谢干预提供理论依据。

5 RNA 甲基化在 NSCLC 免疫治疗中的前景与挑战

免疫检查点抑制剂(ICIs)已成为无驱动基因突变的晚期 NSCLC 的标准治疗,但低响应率和获得性耐药仍限制其疗效。近年来, RNA 甲基化修饰在免疫治疗耐受、免疫微环境塑造及免疫检查点表达调控中的作用逐步显现,为 NSCLC 的个体化治疗带来了全新视角。一方面, RNA 甲基化修饰通过影响 PD-L1 等免疫检查点分子的稳定性与翻译效率,参与调节肿瘤免疫逃逸机制。此外, PD-L1 作为下游靶点还受 YTHDF 家族蛋白如 YTHDF3^[28] 和 NSUN2-ALYREF 轴调控^[32],进一步强调 RNA 甲基化对免疫检查点调控的复杂作用。另一方面, RNA 甲基化对 TME 内免疫细胞浸润、CAF 活性、趋化因子网络和代谢重编程的综合调节,构成了一个复杂的免疫生态调控轴。例如, ALKBH5、METTL3 等调控因子的表达水平与巨噬细胞极化、趋化因子分泌密切相关,从而影响肿瘤免疫炎症谱系的形成^[21]。尽管 RNA 甲基化为改善免疫治疗疗效带来了希望,但目前仍存在多个挑战亟待解决。(1)作用机制复杂且细胞类型特异性明显:不同 m⁶A 酶在 T 细胞、肿瘤细胞、CAF 及内皮细胞中的作用方向可能不同,临床应用需谨慎评估系统性影响;(2)缺乏高特异性的甲基化调控靶点抑制剂:目前仅有部分小分子抑制剂(如 STM2457 靶向 METTL3)进入临床前阶段,远不能满足 NSCLC 治疗的需求;(3)免疫治疗联用策略尚处于探索初期:如何将 m⁶A 调控剂与现有免疫检查点抑制剂、安全、有效地联合使用,需要开展大量动物实验与临床验证;(4)生物标志物开发仍不成熟:RNA 甲基化的广泛参与使其成为肿瘤生物学中的潜在预测生物标志物与模型构建基础,但如何基于 m⁶A 修饰谱,建立预测免疫治疗响应的精准模型,是转化应用的一大瓶颈。

近年来,多篇研究探索了 m⁶A、m⁵C、m⁷G 等 RNA 修饰与 NSCLC 患者免疫治疗响应、预后评估、疗效分层等方面的关联,并成功构建多种多基因特征模型^[51-55],有望推动 RNA 甲基化机制向精准医学应用转化。首先,对 RNA 甲基化修饰酶表达谱的综合分析揭示了其对免疫微环境状态和治疗反应的预测潜力。例如,有研究表明,甲基化修饰“writer”分子的表达模式可以有效预测 NSCLC 患者的免疫治疗响应和新辅助治疗效果,并可用于免疫分型^[52]。这一研究不仅证实了 m⁶A/m⁵C 修饰参与免疫应答调控,还提出将其纳入临床免疫治疗前分层筛查的可能性。同时,外周血 m⁶A 水平的升高也被发现与 NSCLC 的诊断、预后密切相关^[53],这为无创 RNA 修饰标志物的

开发提供了现实可行的方向。作为液体活检的一部分, RNA 甲基化修饰检测可能在免疫治疗前后监测疗效变化方面发挥重要作用。进一步的研究也尝试构建特定修饰相关的多基因评分模型。例如,基于癌症基因组图谱(TCGA)构建的 m⁷G 相关基因模型成功用于预测肺鳞癌患者的预后表现^[54]。类似地,肺腺癌中的低氧、免疫和 EMT 相关基因的组合模型不仅在总体生存(OS)中具有良好的预测力,还可预测 ICIs 的疗效^[55]。此外,结合 m⁵C 和 m⁶A 双重修饰特征的模型也被证实可用于评估肺腺癌的免疫治疗反应潜力与风险分层^[51]。这些研究共同说明, RNA 甲基化修饰相关基因表达谱可作为免疫治疗响应的新型预测工具。未来,将 RNA 修饰信息与临床参数、单细胞数据或空间组学数据结合,有望构建更加精准、动态的个体化治疗指导系统。

综上所述, RNA 甲基化在 NSCLC 免疫治疗领域展现出广阔前景,但也面临机制复杂、靶向困难等挑战。未来应聚焦于 RNA 修饰酶的小分子抑制剂开发、联合治疗策略的机制研究及修饰特异性预测模型的构建,为 NSCLC 患者带来更加精准、高效的免疫治疗新方案。

6 总结与展望

NSCLC 中, RNA 甲基化通过多种机制影响 TME 组成与功能,进而调控肿瘤的进展、免疫逃逸及治疗响应。从免疫微环境的角度看,多种 RNA 甲基化修饰酶被证实可通过调控免疫检查点分子的稳定性、调节趋化因子的分泌,以及干扰免疫相关通路激活等机制,影响免疫细胞的募集与功能。在基质细胞方面, CAF 与 RNA 甲基化之间的互作亦不容忽视^[37,39],提示其可能成为重塑 TME 的干预手段。此外, RNA 甲基化修饰在调节 NSCLC 血管生成和代谢重编程中的作用逐渐受到重视^[43-44,46-48]。从转化应用的角度出发,已有研究构建了基于 m⁶A、m⁵C、m⁷G 等修饰的多基因特征模型,用于预测 NSCLC 患者的预后及免疫治疗反应。还有研究提出将外周血 RNA 修饰水平^[53]作为液体活检标志物,显著提升了诊断的应用前景。这类研究为推动 RNA 甲基化在精准医疗中的实际应用奠定了坚实基础。

然而,现有研究仍存在一些局限。首先,部分证据和诊断模型构建来自转录组数据分析或体外实验,缺乏足够的动物模型或临床数据验证。其次,不同修饰类型之间的互作机制尚未被系统性揭示。诸多研究表明,不同 RNA 甲基化分子对 TME 的影响存在潜在关联;多种 RNA 甲基化修饰通过调控 PD-1/PD-L1^[21,28,32]、HIF-1 α ^[49]、糖酵解相关通路^[46-48]等基因的表达,协同促进免疫逃逸。此外, RNA 甲基化修饰共同调控巨噬细胞极化、T 细胞分化、DC 细胞活化等免疫过程。例如, FTO(m⁶A 去甲基化酶)与 ALKBH3

(m¹A 去甲基化酶)共同影响 M1/M2 型巨噬细胞极化,调控免疫微环境平衡。此外, RNA 甲基化与 DNA 甲基化、组蛋白修饰、ncRNA 之间存在双向调控网络,这些互作不仅调控肿瘤内在信号通路,更通过重编程 TME,影响免疫逃逸与代谢重编程。例如, METTL3 与 H3K36me3 协同调控糖酵解基因表达^[56-57]。m⁶A 修饰与 DNA 甲基化协同上调 PD-L1 表达,抑制 CD8⁺ T 细胞功能, YTHDC1 诱导 H3K9 去甲基化,激活免疫抑制基因^[57]。此外, RNA 修饰对免疫治疗耐药性的具体影响机制及 RNA 甲基化相关调节因子在 TME 中的多元功能仍有待深入解析。

综上所述, RNA 甲基化通过多维度调控 NSCLC TME,为探索其作为治疗靶点和预测标志物提供了理论支持和实践基础,随着研究的不断深入, RNA 甲基化有望成为 NSCLC 精准治疗的新突破口。未来研究可从以下几个方面进一步拓展:一是通过单细胞组学与空间转录组技术解析修饰模式在不同 TME 亚群间的动态分布;二是发展 RNA 修饰特异性干预药物,精准调控修饰水平以改善免疫治疗响应;三是联合临床免疫治疗数据开展多中心、前瞻性研究,评估 RNA 甲基化修饰在真实世界中的预后和预测价值。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, KRATZER T B, GIAQUINTO A N, et al. Cancer statistics, 2025[J]. *CA Cancer J Clin*, 2025, 75(1): 10-45.
- [2] HERBST R S, MORGENSZTERN D, BOSHOFF C. The biology and management of non-small cell lung cancer [J]. *Nature*, 2018, 553(7689): 446-454.
- [3] CASCONI T, FRADETTE J, PRADHAN M, et al. Tumor immunology and immunotherapy of non-small-cell lung cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2022, 12(5): a037895.
- [4] WANG M, HERBST R S, BOSHOFF C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer [J]. *Nat Med*, 2021, 27(8): 1345-1356.
- [5] GAINOR J F, SHAW A T, SEQUIST L V, et al. EGFR mutations and ALK rearrangements are associated with low response rates to PD-1 pathway blockade in non-small cell lung cancer: a retrospective analysis [J]. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(18): 4585-4593.
- [6] LIN X, WANG L, XIE X, et al. Prognostic biomarker TP53 mutations for immune checkpoint blockade therapy and its association with tumor microenvironment of lung adenocarcinoma [J]. *Front Mol Biosci*, 2020, 7: 602328.
- [7] RICCIUTI B, ARBOUR K C, LIN J J, et al. Diminished efficacy of programmed death-(ligand) 1 inhibition in STK11-and KEAP1-mutant lung adenocarcinoma is affected by KRAS mutation status [J]. *J Thorac Oncol*, 2022, 17(3): 399-410.
- [8] ZHOU W, WANG X, CHANG J, et al. The molecular structure and biological functions of RNA methylation, with special emphasis on the roles of RNA methylation in autoimmune diseases [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2022, 59(3): 203-218.
- [9] MOTORIN Y, HELM M. RNA nucleotide methylation: 2021 update [J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2022, 13(1): e1691.
- [10] LI Y, JIN H, LI Q, et al. The role of RNA methylation in tumor immunity and its potential in immunotherapy [J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 130.
- [11] CHEN R X, CHEN X, XIA L P, et al. N(6)-methyladenosine modification of circNSUN2 facilitates cytoplasmic export and stabilizes HMGA2 to promote colorectal liver metastasis [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 4695.
- [12] CUI L, MA R, CAI J, et al. RNA modifications: importance in immune cell biology and related diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 334.
- [13] YANG B, WANG J Q, TAN Y, et al. RNA methylation and cancer treatment [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 174: 105937.
- [14] BEJARANO L, JORDÃO M J C, JOYCE J A. Therapeutic targeting of the tumor microenvironment [J]. *Cancer Discov*, 2021, 11(4): 933-959.
- [15] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy [J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 541-550.
- [16] GALON J, BRUNI D. Approaches to treat immune hot, altered and cold tumours with combination immunotherapies [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 197-218.
- [17] HU J, ZHANG L, XIA H, et al. Tumor microenvironment remodeling after neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer revealed by single-cell RNA sequencing [J]. *Genome Med*, 2023, 15(1): 14.
- [18] TANAKA A, SAKAGUCHI S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy [J]. *Cell Res*, 2017, 27(1): 109-118.
- [19] CHANG C H, QIU J, O'SULLIVAN D, et al. Metabolic competition in the tumor microenvironment is a driver of cancer progression [J]. *Cell*, 2015, 162(6): 1229-1241.
- [20] MANTOVANI A, MARCHESE F, MALESCI A, et al. Tumour-associated macrophages as treatment targets in oncology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2017, 14(7): 399-416.
- [21] HUA X, XU Q, WU R, et al. ALKBH5 promotes non-small cell lung cancer progression and susceptibility to anti-PD-L1 therapy by modulating interactions between tumor and macrophages [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43(1): 164.
- [22] HUANG T, AO X, LIU J, et al. m⁶A methyltransferase METTL3 promotes non-small-cell lung carcinoma progression by inhibiting the RIG-I-MAVS innate immune

- pathway[J]. *Transl Oncol*, 2025, 51:102230.
- [23] WU L, HONG X, YANG C, et al. Noncanonical MAVS signaling restrains dendritic cell-driven antitumor immunity by inhibiting IL-12[J]. *Sci Immunol*, 2023, 8(90): eadf4919.
- [24] YU H, LIU J, BU X, et al. Targeting METTL3 reprograms the tumor microenvironment to improve cancer immunotherapy[J]. *Cell Chem Biol*, 2024, 31(4): 776-791. e7.
- [25] JIANG X, YUAN Y, TANG L, et al. Comprehensive pan-cancer analysis of the prognostic and immunological roles of the METTL3/lncRNA-SNHG1/miRNA-140-3p/UBE2C axis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:765772.
- [26] GU Z, YANG Y, MA Q, et al. HNRNPC, a predictor of prognosis and immunotherapy response based on bioinformatics analysis, is related to proliferation and invasion of NSCLC cells[J]. *Respir Res*, 2022, 23(1): 362.
- [27] HE X, XU C. Immune checkpoint signaling and cancer immunotherapy[J]. *Cell Res*, 2020, 30(8): 660-669.
- [28] LUO Y, ZENG C, OUYANG Z, et al. YTH domain family protein 3 accelerates non-small cell lung cancer immune evasion through targeting CD8⁺ T lymphocytes [J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 320.
- [29] SUN Z, MAI H, XUE C, et al. Hsa-LINC02418/mmu-4930573I07Rik regulated by METTL3 dictates anti-PD-L1 immunotherapeutic efficacy via enhancement of Trim21-mediated PD-L1 ubiquitination[J]. *J Immunother Cancer*, 2023, 11(12): e007415.
- [30] LIU Z, WANG T, SHE Y, et al. N(6)-methyladenosine-modified circIGF2BP3 inhibits CD8⁺ T-cell responses to facilitate tumor immune evasion by promoting the deubiquitination of PD-L1 in non-small cell lung cancer[J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 105.
- [31] TSUCHIYA K, YOSHIMURA K, INOUE Y, et al. YTHDF1 and YTHDF2 are associated with better patient survival and an inflamed tumor-immune microenvironment in non-small-cell lung cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10(1): 1962656.
- [32] YANG Y, CAO L, XU X, et al. NSUN2/ALYREF axis-driven m(5)C methylation enhances PD-L1 expression and facilitates immune evasion in non-small-cell lung cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2025, 74(4): 132.
- [33] LIANG D M, LI Y J, ZHANG J X, et al. m⁶A-methylated KCTD21-AS1 regulates macrophage phagocytosis through CD47 and cell autophagy through TIPR [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 215.
- [34] ZHANG W, WANG J, LIANG J, et al. RNA methylation of CD47 mediates tumor immunosuppression in EGFR-TKI resistant NSCLC[J]. *Br J Cancer*, 2025, 132(6): 569-579.
- [35] CALIGIURI G, TUVESON D A. Activated fibroblasts in cancer: perspectives and challenges[J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 434-449.
- [36] REN H, WANG M, MA X, et al. METTL3 in cancer-associated fibroblasts-derived exosomes promotes the proliferation and metastasis and suppresses ferroptosis in colorectal cancer by eliciting ACSL3 m⁶A modification [J]. *Biol Direct*, 2024, 19(1): 68.
- [37] XU L, LI K, LI J, et al. IL-18 serves as a main effector of CAF-derived METTL3 against immunosuppression of NSCLC via driving NF-κB pathway [J]. *Epigenetics*, 2023, 18(1): 2265625.
- [38] FAN Y, YU Y. Cancer-associated fibroblasts-derived exosomal METTL3 promotes the proliferation, invasion, stemness and glutaminolysis in non-small cell lung cancer cells by eliciting SLC7A5 m⁶A modification [J]. *Hum Cell*, 2024, 37(4): 1120-1131.
- [39] CHEN M, ZHANG Q, ZHENG S, et al. Cancer-associated fibroblasts promote migration and invasion of non-small cell lung cancer cells via METTL3-mediated RAC3 m(6)A modification[J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(5): 1616-1632.
- [40] MAK T K, LI K, ZHAO Z, et al. m⁶A demethylation of NNMT in CAFs promotes gastric cancer progression by enhancing macrophage M2 polarization[J]. *Cancer Lett*, 2024, 611: 217422.
- [41] LIU Z L, CHEN H H, ZHENG L L, et al. Angiogenic signaling pathways and anti-angiogenic therapy for cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 198.
- [42] DE MARTINO M, RATHMELL J C, GALLUZZI L, et al. Cancer cell metabolism and antitumor immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24(9): 654-669.
- [43] LIU X, HE H, ZHANG F, et al. m⁶A methylated EphA2 and VEGFA through IGF2BP2/3 regulation promotes vasculogenic mimicry in colorectal cancer via PI3K/AKT and ERK1/2 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(5): 483.
- [44] YE M, CHEN J, YU P, et al. WTAP activates MAPK signaling through m⁶A methylation in VEGFA mRNA-mediated by YTHDC1 to promote colorectal cancer development[J]. *FASEB J*, 2023, 37(8): e23090.
- [45] ZHANG S, ZHAO B S, ZHOU A, et al. M(6)A demethylase ALKBH5 maintains tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells by sustaining FOXM1 expression and cell proliferation program[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(4): 591-606. e6.
- [46] WANG F, YANG C, ZHENG F, et al. METTL1 mediates PKM m⁷G modification to regulate CD155 expression and promote immune evasion in colorectal cancer[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 1161.
- [47] MORTAZAVI FARSANI S S, SONI J, JIN L, et al. Pyruvate kinase M2 activation reprograms mitochondria in CD8 T cells, enhancing effector functions and efficacy

- of anti-PD1 therapy[J]. *Cell Metab*, 2025, 37(6):1294-1310. e7.
- [48] YE M, CHEN J, LU F, et al. Down-regulated FTO and ALKBH5 co-operatively activates FOXO signaling through m⁶A methylation modification in HK2 mRNA mediated by IGF2BP2 to enhance glycolysis in colorectal cancer[J]. *Cell Biosci*, 2023, 13(1):148.
- [49] YANG Z, QUAN Y, CHEN Y, et al. Knockdown of RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase METTL3 represses Warburg effect in colorectal cancer via regulating HIF-1 α [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):89.
- [50] XIONG J, HE L, CHAI X, et al. YTHDF1 boosts the lactate accumulation to potentiate cervical cancer cells immune escape[J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15(11):843.
- [51] MA Y, YANG J, JI T, et al. Identification of a novel m⁵C/m⁶A-related gene signature for predicting prognosis and immunotherapy efficacy in lung adenocarcinoma [J]. *Front Genet*, 2022, 13:990623.
- [52] ZHOU B, BIE F, ZANG R, et al. RNA modification writer expression profiles predict clinical outcomes and guide neoadjuvant immunotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *EBioMedicine*, 2022, 84:104268.
- [53] YIN H, HONG H, YIN P, et al. Increased levels of N6-methyladenosine in peripheral blood RNA: a perspective diagnostic biomarker and therapeutic target for non-small cell lung cancer [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(3):473-484.
- [54] WANG Y, LIU Y, WANG R, et al. Establishment of a prognostic model toward lung squamous cell carcinoma based on m(7)G-related genes in the cancer genome atlas [J]. *Physiol Genomics*, 2023, 55(10):427-439.
- [55] OUYANG W, JIANG Y, BU S, et al. A prognostic risk score based on hypoxia-, immunity-, and epithelial-to-mesenchymal transition-related genes for the prognosis and immunotherapy response of lung adenocarcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:758777.
- [56] HUANG H, WENG H, ZHOU K, et al. Histone H3 trimethylation at lysine 36 guides m(6)A RNA modification co-transcriptionally [J]. *Nature*, 2019, 567(7748):414-419.
- [57] ZHAO Y, CHEN Y, JIN M, et al. The crosstalk between m(6)A RNA methylation and other epigenetic regulators: a novel perspective in epigenetic remodeling [J]. *Theranostics*, 2021, 11(9):4549-4566.
- (收稿日期:2025-08-02 修回日期:2025-11-20)
(本文编辑:宣艳艳 张耀元)
- (上接第 645 页)
- [9] 中国医师协会检验医师分会. 染色体核型检验诊断报告模式专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(12):933-936.
- [10] 中华医学会血液学分会实验诊断血液学学组. 血液病细胞-分子遗传学检测中国专家共识(2013 年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2013, 34(8):733-736.
- [11] GAO F, CHEN S, LI J, et al. The critical role of phytohemagglutinin-stimulated cell cultures in the diagnosis of T-cell prolymphocytic leukemia: a case-based approach[J]. *Int J Lab Hematol*, 2024, 46(5):975-977.
- [12] 吴亚芳, 薛永权, 陈苏宁, 等. 应用 CpG-寡脱氧核苷酸免疫刺激进行慢性淋巴细胞白血病的染色体研究[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2010, 27(1):86-91.
- [13] SHI M, CIPOLLINI M J, CROWLEY-BISH P A, et al. Improved detection rate of cytogenetic abnormalities in chronic lymphocytic leukemia and other mature B-cell neoplasms with use of CpG-oligonucleotide DSP30 and interleukin 2 stimulation[J]. *Am J Clin Pathol*, 2013, 139(5):662-669.
- [14] HERNÁNDEZ J M, GUTIÉRREZ N C, ALMEIDA J, et al. IL-4 improves the detection of cytogenetic abnormalities in multiple myeloma and increases the proportion of clonally abnormal metaphases[J]. *Br J Haematol*, 1998, 103(1):163-167.
- [15] CAZZOLA M. Introduction to a review series: the 2016 revision of the WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues [J]. *Blood*, 2016, 127(20):2361-2364.
- [16] POLLYEA D A, ALTMAN J K, ASSI R, et al. Acute myeloid leukemia, version 3, 2023, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2023, 21(5):503-513.
- [17] HUSSAIN L, MAIMAITIYIMING Y, ISLAM K, et al. Acute promyelocytic leukemia and variant fusion proteins; PLZF-RAR α fusion protein at a glance [J]. *Semin Oncol*, 2019, 46(2):133-144.
- [18] KAMEOKA J, FUNATO T, OBARA Y, et al. Clonal evolution from trisomy into tetrasomy of chromosome 8 associated with the development of acute myeloid leukemia from myelodysplastic syndrome [J]. *Cancer Genet Cytogenet*, 2001, 124(2):159-164.
- [19] BERNUÉS M, GONZÁLEZ T, CORCHETE L A, et al. T(10;12)(q24;q15): a new cytogenetic marker in hematological malignancies [J]. *Cancer Genet*, 2022(264/265):60-65.
- [20] KAYSER S, DÖHNER K, KRAUTER J, et al. The impact of therapy-related acute myeloid leukemia (AML) on outcome in 2853 adult patients with newly diagnosed AML [J]. *Blood*, 2011, 117(7):2137-2145.
- (收稿日期:2025-10-02 修回日期:2025-12-16)
(本文编辑:宣艳艳 张耀元)