

m6A 甲基化调控中枢神经退行性疾病的机制及中医药干预研究进展

胡玉英^{1▲} 郑大应²

1▲.广西中医药大学第一附属医院, 广西 南宁 530000

2.广西中医药大学研究生学院, 广西 南宁 530000



胡玉英, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 广西名中医, 国家二级心理咨询师, 在广西中医药大学第一附属医院神经内科工作, 一直从事神经内科临床、教学、科研工作。现为中国中医药研究促进会脑病分会常委及脑病药物研究专委会委员、中国中医药信息学会睡眠分会常务理事、广西康复医学会帕金森与运动障碍病康复专委会副主任委员、广西医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组委员, 广西医师协会神经病学分会帕金森病及运动障碍专委会常委、广西中西医结合学会神经科专委会常委, 广西中医药学会脑病分会常委等。主要从事帕金森病及运动障碍疾病、脑血管病、老年期痴呆、睡眠障碍、眩晕、头痛、焦虑抑郁等神经系统疾病的中西医结合防治与研究。主持国家自然科学基金 3 项, 主持及参与省级以上科研课题 20 余项; 获广西科学技术进步奖二等奖 1 项, 广西区教学成果奖三等奖 1 项, 广西卫生适宜技术推广奖二等奖 4 项, 三等奖 4 项, 发表专业学术论文 60 余篇, 主编著作 1 部, 参编著作 5 部。

中图分类号: R277.7 文献标识码: A

摘要: 中枢神经退行性疾病 (CNS NDDs) 是一组以神经元进行性丢失为核心特征的慢性神经系统疾病, 严重危害老龄人群健康, 但其发病机制尚未完全阐明。N6-甲基腺苷

(m6A) 甲基化作为真核生物 mRNA 最普遍的转录后修饰, 广泛参与神经系统发育、炎症反应、细胞凋亡及蛋白稳态等关键过程。而阿尔茨海默病、帕金森病等多种 CNS NDDs 均存在 m6A 修饰异常, 加剧神经元损伤、异常蛋白聚集与神经炎症, 推动疾病进展, 目前西医仍缺乏根治手段。近期研究发现, 部分中医药凭借多成分、多靶点、整体调节的优势, 已被证实可通过靶向 m6A 甲基化修饰发挥神经保护作用。本文系统综述 m6A 甲基化修饰的分子机制及其在 CNS NDDs 中的调控作用, 重点梳理中药活性成分及外治法干预 m6A 甲

基化的研究进展，以期中医药靶向 m6A 甲基化防治 CNS NDDs 提供理论依据与研究思路。

关键词：m6A 甲基化；中枢神经退行性疾病；帕金森病；阿尔茨海默病；综述

Mechanisms of m6A Methylation in Regulating Central Nervous System Neurodegenerative Diseases and Advances in Traditional Chinese Medicine Interventions

HUyuying^{1▲} ZHENG daying²

1[▲].The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000

2. Graduate School of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530000

Abstract: Central nervous system neurodegenerative diseases (CNS NDDs) are a group of chronic neurological disorders characterized by progressive loss of neurons. They seriously endanger the health of the elderly population, but their pathogenesis has not yet been fully elucidated. N6-methyladenosine (m6A) methylation, as the most common post-transcriptional modification in eukaryotic mRNA, is widely involved in key processes such as nervous system development, inflammatory response, cell apoptosis, and protein homeostasis. Abnormal m6A modification exists in various CNS NDDs such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, which exacerbates neuronal damage, abnormal protein aggregation, and neuroinflammation, promoting disease progression. Currently, Western medicine still lacks a cure. Recent studies have found that some traditional Chinese medicines, with their advantages of multiple components, multiple targets, and overall regulation, have been proven to exert neuroprotective effects by targeting m6A methylation modification. This article systematically reviews the molecular mechanism of m6A methylation modification and its regulatory role in CNS NDDs, and focuses on summarizing the research progress of active ingredients of traditional Chinese medicines and external treatment methods in regulating m6A methylation, with the aim of providing theoretical basis and research ideas for targeting m6A methylation in the prevention and treatment of CNS NDDs by traditional Chinese medicine.

Key words: m6A methylation; central nervous system neurodegenerative diseases; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; review

10.12201/bmr.202610.00032V1

基金项目：国家自然科学基金项目(82560909)；▲通讯作者：胡玉英，Email: 13878847908@163.com

中枢神经退行性疾病（Central Nervous System Neurodegenerative Diseases, CNS NDDs）是一类以中枢神经系统神经元进行性、选择性丧失为特征的慢性疾病，其病变可累及大脑皮层、基底节、脑干、脊髓等多个功能区，显著损害患者的运动、认知及自主神经功能。根据 2019 年全球疾病负担研究数据，阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）约占所有 CNS NDDs 病例的 83.6%，帕金森病（Parkinson's disease, PD）约占 12.3%^[1,2]。随着全球人口老龄化进程加速，CNS NDDs 的患病率呈持续上升趋势，这不仅严重威胁患者的生活自理能力，还给家庭和社会带来沉重的照护与经济负担。当前，CNS NDDs 尚无有效根治方法，仍主要以西药治疗为主，而长期服用西药治疗后，不仅疗效逐渐减退，常伴有恶心呕吐、运动并发症、肝肾功能损害、体位性低血压等不良反应，还需要终身服药治疗^[3]。因此，探索一种高效、安全且能够延缓或逆转疾病进展的治疗方法极为迫切。N6-甲基腺苷

（N6-methyladenosine, m6A）甲基化是 RNA 最常见的修饰类型，由多种 m6A 修饰酶共同参与调控，随着中医药与靶向 m6A 甲基化研究的持续推进，越来越多的中草药及其活性成分被证实可通过调控 m6A 甲基化发挥治疗 CNS NDDs 的作用^[4]。因此，本文旨在系统整理和总结中医药调控 m6A 甲基化治疗 CNS NDDs 的相关研究，以期为中医药靶向 m6A 甲基化防治 CNS NDDs 提供理论依据与研究思路。

1 m6A 甲基化修饰

m6A 广泛分布在自然界，包括植物、动物、原核生物和病毒中。m6A 在真核生物中，除分布于 rRNA 外，还分布于 mRNA 和 ncRNA 中^[4]。m6A 甲基化是指在 RNA 分子的腺苷酸 N6 位点上添加一个甲基基团的化学修饰。该修饰在调控 RNA 的剪接、出核、稳定性、翻译及降解等多个代谢环节中发挥关键作用^[6]。m6A 甲基化由三类核心蛋白协同完成：甲基转移酶负责添加甲基，去甲基化酶负责移除甲基，而甲基化阅读蛋白则识别 m6A 位点并介导下游功能^[8]，其能特异性地识别并结合含有 m6A 修饰的 RNA，调控 RNA 的加工过程，还通过与调控因子的相互作用，将 m6A 甲基化整合到更广泛的基因表达网络中。

1.1 甲基转移酶

甲基转移酶复合体是 m6A 修饰的“写入器”，其核心由甲基转移酶样蛋白 3（Methyltransferase-like protein3, METTL3）和甲基转移酶样蛋白 14（Methyltransferase-like protein14, METTL14）组成稳定的异二聚体。其中 METTL3 具有催化功能，与 S-腺苷甲硫氨酸结合后介导甲基转移，METTL14

不具有酶促活性,可以维持复合体结构稳定及识别辅助底物, METTL3 单独存在时的活性较弱, 与 METTL14 结合后催化效率显著提升[9]。相关研究表明, 相较于 METTL3, METTL14 含量下降使 m6A 甲基化整体水平下降程度更大^[11]。此外, 肾母细胞瘤 1 相关蛋白(Wilms tumor 1 associated protein, WTAP)、病毒样 m6A 甲基转移酶相关蛋白 (Vir-like m6A methyltransferase associated protein, KIAA1429)、甲基转移酶样蛋白 16 (Methyltransferase-like protein 16, METTL16)、含 CCCH 型锌指结构域蛋白 13 (Zinc finger CCCH domain-containing protein 13, ZC3H13) 等蛋白也参与甲基转移酶复合体的组装, 它们通过协同作用, 帮助复合体正确定位并促进其与底物的结合, 进而保证 m6A 修饰能够精确地发生在特定的 RNA 序列上^[11]。

1.2 去甲基化酶

m6A 修饰的“擦除器”主要包括脂肪和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity associated protein, FTO)和 α -酮戊二酸依赖性双加氧酶同系物 5(alpha-keto-glutarate-dependent dioxygenase homolog 5, ALKBH5)。FTO 是首个被发现的 m6A 去甲基化酶, 可通过 N6-羟甲基腺苷和 N6-甲酰胺腺苷两个中间体完成逐步去甲基化[13]。ALKBH5 是继 FTO 之后发现的第二个 m6A 去甲基化酶, 可直接将 m6A 还原为腺苷, 主要影响 mRNA 的出核转运和稳定性^[14]。

1.3 甲基化阅读蛋白

m6A 修饰的生物学功能最终依赖于一类被称为“读取器”的蛋白来实现, 这些蛋白能够特异性识别并结合 RNA 分子上的 m6A 修饰位点, 进而招募不同的效应复合物, 调控 RNA 的出核、剪接、稳定性及翻译等一系列下游生物学事件^[16]。目前已知的 m6A 读取器主要分为 YTH 结构域家族和非 YTH 结构域家族两大类, YTH (YT521-B homology family) 结构域是识别 m6A 修饰的最经典结构域, 在人类中包括五个成员: YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、YTHDC1 和 YTHDC2, 其中前三个主要定位于细胞质, 后两个则分布于细胞核内。在细胞质中, YTHDF 家族成员协同调控 m6A 修饰 mRNA 的翻译与降解命运。YTHDF2 是最早被鉴定的 m6A 甲基化阅读蛋白, 其通过招募 CCR4-NOT 去腺苷酸化复合物, 促进 m6A 修饰 mRNA 的降解, 从而在转录后水平负向调控基因表达^[17]。YTHDF1 则主要促进 m6A 修饰 mRNA 的翻译效率, 通过增强核糖体的募集来上调蛋白质表达水平^[18]。YTHDF3 的功能介于二者之间, 既参与翻译促进, 也参与 mRNA 降解, 并在与 YTHDF1 和 YTHDF2 的协同作用中

发挥辅助功能^[19]。在细胞核内，YTHDC1 是主要的 m6A 读取器，其通过与剪接因子 *SRSF3* 和 *SRSF10* 相互作用，调控前体 mRNA 的可变剪接^[20]。此外，YTHDC1 还参与介导 m6A 修饰 mRNA 的出核转运，确保成熟 mRNA 从核内高效输出至胞质^[21]。YTHDC2 是该家族中发现较晚的成员，同时具有细胞核和细胞质定位，参与调控 RNA 代谢的多个层面，并与生殖发育及肿瘤发生密切相关^[22]。除 YTH 结构域家族外，近年来还鉴定出多种不依赖 YTH 结构域的 m6A 读取蛋白。胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白（insulin-like growth factor-2 mRNA-binding protein, IGF2BP1/2/3）是一类通过其 KH 结构域识别 m6A 修饰的读取器，与 YTHDF2 相反，IGF2BP 蛋白通常发挥稳定 mRNA 的作用，抑制其降解，从而促进靶基因的表达^[23]。不均一核糖核蛋白（heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP）家族中，HNRNPA2B1 蛋白可直接结合 m6A 修饰的 RNA，参与初级 miRNA 的加工成熟；而 HNRNPC 蛋白则通过 m6A 诱导的 RNA 结构重排间接识别修饰位点，调控可变剪接^[24]。此外，真核翻译起始因子（eukaryotic initiation factor 3, eIF3）也被报道可作为 m6A 读取器，直接介导 m6A 修饰 mRNA 的帽非依赖性翻译起始^[25]。这些非 YTH 家族读取器的发现，进一步丰富了 m6A 修饰调控基因表达的复杂性和多样性。

2 m6A 甲基化与 CNS NDDs 的关系

研究发现^[26]，m6A 甲基化修饰在 CNS NDDs 的发生发展中至关重要，它通过调控神经元存活、神经炎症、氧化应激、细胞周期及学习记忆等关键病理环节，影响中枢神经系统的结构与功能，从而参与 CNS NDDs 的进程。

2.1 m6A 甲基化与 AD 的关系

AD 是一种以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性疾病，m6A 甲基化可通过干扰神经炎症、Tau 蛋白过度磷酸化、线粒体功能障碍以及 α -突触核蛋白（Alpha-Synuclein, α -Syn）的表达等过程参与调控 AD 的发生。

2.1.1 m6A 甲基化调控神经炎症

神经炎症是 AD 的核心病理特征之一，m6A 甲基化修饰通过多种机制参与神经炎症的调控，特别是小胶质细胞激活所致的炎症反应在 AD 病程中起到关键的推动作用。最新研究表明，METTL3 可通过调控促炎因子的 m6A 甲基化促进其表达，METTL3 还与下游阅读器 YTHDF2、IGF2BP1-3 形成调控轴，共同

调节小胶质细胞炎症反应，此外，在 AD、PD 患者死后脑组织及动物模型中，METTL3 均显著升高，提示 METTL3 是多种神经退行性疾病中慢性神经炎症的共同关键调节因子^[27]。然而，METTL3 在 AD 中的表达变化并非一致。Zhao 等^[28]报道 AD 患者脑组织中 METTL3 表达下调，伴随神经元 m6A 水平降低及细胞周期异常，这种差异可能与脑区、细胞类型及疾病阶段有关，提示 METTL3 变化在 AD 中可能与细胞类型和疾病阶段相关，其表达变化与病理之间的因果关系尚需进一步探寻。另有研究发现，上调 METTL3 或 IGF2BP2 可增强 NF- κ B 抑制蛋白 α (NF- κ B inhibitor alpha, I κ B α) mRNA 的 m6A 甲基化修饰，从而抑制小胶质细胞向促炎的 M1 型极化，减少炎症反应和神经元凋亡^[28]。Kang 等^[30]研究发现，A β 处理可降低小胶质细胞中 METTL3 和 TP53 诱导的凋亡调节因子 (TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator, TIGAR) 的表达，METTL3 直接结合 TIGAR mRNA，通过增强其 m6A 修饰提高 TIGAR 的稳定性，促进 M1 型促炎极化并抑制 M2 型抗炎极化，发挥神经元保护作用，过表达 METTL3 或 TIGAR 可逆转此效应。

2.1.2 m6A 甲基化调控线粒体功能障碍

线粒体功能障碍是 AD 神经元损伤的关键病理基础，m6A 甲基化在这一过程中发挥着复杂的调控作用，Chen 等^[31]研究发现，在 AD 小鼠海马中 METTL3 表达下调，导致线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, MFN2) 含量减少，最终加重线粒体功能障碍和认知损伤。

2.1.3 m6A 甲基化调控 Tau 蛋白过度磷酸化

微管相关蛋白 (Tau microtubule-associated protein tau, Tau 蛋白) 的过度磷酸化是 AD 发生的机制之一，Tang 等^[32]研究发现，赖氨酸去甲基化酶 1A (Lysine demethylase 1A, KDM1A) 蛋白可介导 METTL3 上调，通过 m6A 修饰增强同源性和 U-box 包含蛋白 1 (STIP1 homology and U-box containing protein 1, STUB1) mRNA 的表达及稳定性，STUB1 蛋白会通过自噬途径高效清除过度磷酸化的 Tau 蛋白，在 AD 的细胞和动物模型中发挥明确的神经保护作用。

2.1.4 m6A 甲基化调控 α -Syn 的表达

METTL16 可通过调控甲硫氨酸腺苷转移酶 2A (methionine adenosyltransferase 2A, MAT2A) mRNA 的 m6A 甲基化修饰，增强小鼠海马中 α -Syn 的表达，增加树突棘密度，进而改善学习记忆能力。敲低 MAT2A 则可逆转上述保护效应，提示 m6A 修饰可通过“METTL16-MAT2A-m6A 轴”调控 AD

的突触可塑性^[33]。

2.2 m6A 甲基化与 PD 的关系

PD 的核心病理特征为中脑黑质致密部多巴胺 Dopamine (DA) 能神经元的进行性丢失以及 α -Syn 异常聚集所形成的路易小体。研究表明，m6A 甲基化可参与调控 PD 神经炎症、铁死亡、线粒体功能障碍等过程。

2.2.1 m6A 甲基化调控神经炎症

小胶质细胞介导的慢性神经炎症在 PD 病程中起核心推动作用，Wang^[34]等研究发现，METTL3 可通过 m6A 修饰上调核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)，抑制炎症小体过度活化及细胞焦亡，从而保护神经元，延缓 PD 进展。Hou 等^[35]研究发现，体外神经元经 MPP⁺处理后，METTL14 的表达水平降低，破坏核因子红细胞系 2 (Nuclear Factor Erythroid 2, NFE2) mRNA 的稳定性，进而炎症小体活化，加重神经炎症和细胞焦亡。

2.2.2 m6A 甲基化调控铁死亡

铁死亡是 PD 多巴胺能神经元死亡的重要方式之一。Li 等^[36]研究发现，在 FTO 通过催化 BRCA1 相关蛋白 1 (BRCA1 Associated Protein 1, BAP1) mRNA 的去甲基化，上调 BAP1 表达，可显著抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运体的表达，导致细胞内谷胱甘肽耗竭和脂质过氧化物堆积，最终诱导 DA 能神经元的铁死亡，同时，YTHDF2 作为识别 BAP1 甲基化 mRNA 的阅读器，也参与了该调控过程。

2.2.3 m6A 甲基化调控线粒体功能障碍

Liu 等^[37]研究发现，线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) mRNA 缺乏 m6A 修饰，使其无法被 YTHDF1 有效识别，从而抑制 TFAM 蛋白的翻译效率，导致线粒体 DNA 减少、活性氧升高及呼吸链功能受损。线粒体功能障碍产生的过量活性氧又反过来加速 METTL3 蛋白降解，形成“m6A-线粒体”双向致病反馈环路，推动 PD 的进行性发展。METTL14 可通过介导肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6, TRAF6) mRNA 的 m6A 甲基化修饰，下调 TRAF6 的表达，进而抑制 cGAS-STING 信号通路的异常激活，该调控作用能够有效改善 DA 能神经元损伤，缓解线粒体功能障碍、抑制活性氧过量蓄积与氧化应激反应，最终减轻神经元铁死亡损伤^[38]。

3 中医药调控 m6A 甲基化治疗 CNS NDDs

CNS NDDs 在中医理论体系中多归属于“痴呆”“颤证”等范畴，核心病机以肾精不足，髓海空虚为主^[39]。近些年，随着我国大力发展中医药事业以及深入研究中草药理，关于中医药调控 m6A 甲基化治疗 CNS NDDs 的研究正逐年增多，相关成果主要集中在 AD 和 PD 两个领域，本节将系统梳理中医药调控 m6A 甲基化治疗 PD 及 AD 的主要作用机理。

3.1 中医药通过调控 m6A 甲基化治疗 AD

甜菜碱是一种广泛存在于甜菜、菠菜及贝类等食物中的天然生物碱。研究发现^[40]，甜菜碱具有甲基供体活性，可提高 S-腺苷甲硫氨酸/S-腺苷同型半胱氨酸比值，增强机体甲基化能力，进而增强 NLRP3 mRNA 的 m6A 修饰水平，上调 YTHDF2 的表达，降低 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3）mRNA 稳定性，抑制 NLRP3/caspase-1/GSDMD 通路介导的小胶质细胞焦亡，减少活性氧生成，减少乳酸脱氢酶（lactate dehydrogenase, LDH）、白细胞介素-1 β （interleukin-1 β , IL-1 β ）、白细胞介素-18（interleukin-18, IL-18）释放，减轻小胶质细胞对神经元的损伤，最终改善认知功能。齐墩果酸（oleanolic acid, OA）是广泛存在于女贞子等中药中的五环三萜类化合物，Ren 等^[41]研究发现，OA 可通过调节转录因子 KLF5（Krüppel-like factor 5）的表达，抑制 YTHDF2 的表达，减少了成纤维细胞生长因子 13（Fibroblast growth factor 13, FGF13）mRNA 的 m6A 依赖性降解，增强了 FGF13 mRNA 的稳定性与翻译效率，从而促进轴突再生和神经元再生。艾灸是中医学特色的外治法之一，通过温热刺激特定腧穴，具有温通经脉、补肾助阳、填精益髓之功。Huang 等^[42]以 AD 小鼠为模型，观察艾灸“百会、涌泉”穴对学习记忆力及 m6A 修饰的影响，结果显示，艾灸通过温补阳气可显著上调海马区 YTHDF1 表达、下调皮质区 YTHDF1 表达，同时对 METTL3、FTO 的表达具有调控趋势，通过调节 m6A 修饰平衡，改善突触可塑性及神经元功能，进而发挥抗 AD 作用，需要注意的是，艾灸性温热，主要适用于肾阳不足、髓海空虚之证，对于阴虚火旺者需慎用或配伍滋阴之穴。地黄饮子以熟地黄、山茱萸共为君药，配伍肉苁蓉、巴戟天、附子、肉桂等温补肾阳之品，起滋肾阴、补肾阳、化痰开窍、交通心肾的功效。骆守真等^[43]从来源、生理功能、病理机制三个维度系统比较了 m6A 修饰与中医“肾精”的相似性，提出 m6A 修饰是中医肾精的微观化体现，补肾中药可通过调控机体 m6A 修饰发挥其治疗作用。刘宁等^[43]研究为这一理论提供了初步的实验注解，地黄饮子可能通过调控 m6A 甲基

化修饰来促进神经干细胞增殖分化、改善突触可塑性，修复 AD 模型大鼠海马神经细胞结构。该发现从“补肾填精、生髓充脑”的角度，初步阐释了补肾方剂调控 m6A 修饰的可能机制，即“肾藏精，精生髓，髓通于脑，补肾填精即是通过滋养肾之精血，以充养脑髓，修复受损的神经网络”。

3.2 中医药通过调控 m6A 甲基化治疗 PD

管花肉苁蓉具有补肾助阳之效，现代药理研究表明其具有神经保护、抗炎、抗氧化等多重活性^[45]。Li 等^[46]研究发现管花肉苁蓉中的主要活性成分是松果菊苷（Acteoside, Act），其与 METTL3、FTO、YTHDF2 等均具有较好的结合亲和力，其中与 FTO 的结合能力最强，该研究首次揭示了松果菊苷通过调控 m6A 甲基化动态平衡发挥神经保护作用，在 PD 模型小鼠的背根神经节中，经 MPTP 诱导后出现 FTO 表达显著上调，METTL3 和 YTHDF2 表达下调，m6A 整体修饰显示水平紊乱，经松果菊苷干预后，可抑制 FTO 的过表达，恢复 METTL3 和 YTHDF2 的正常水平，从而重建 m6A 修饰稳态，进而激活 AKT/caspase-3 信号通路，抑制 IL-6 介导的神经炎症反应，最终实现对黑质 DA 能神经元的保护，改善 PD 的病理损伤。

天麻味甘、性平，归肝经，具有息风止痉、平抑肝阳之效，为治疗肝阳上亢、虚风内动之要药^[47]。Shi 等^[47]研究表明，天麻素能够激活 PI3K/Akt 信号通路，促进 ALKBH5 Ser362 位点磷酸化及核转位，增强 ALKBH5 对 Gclm mRNA 的 m6A 去甲基化修饰，提高 Gclm 转录的稳定性并促进其表达，进而增加谷胱甘肽合成、恢复抗氧化能力，最终抑制铁死亡、保护 DA 能神经元。姜黄素是姜黄的核心活性成分，姜黄味辛苦、性温，归肝、脾经，具有活血行气、通经止痛之效，适用于瘀血阻络、气机不畅之证。研究证实，姜黄素可直接靶向结合 FTO，抑制其催化活性，进而调控炎症相关基因 mRNA 的 m6A 修饰水平，减少促炎因子的表达与释放^[48]，进一步研究发现，姜黄素还可通过调控 PTPRZ1 蛋白活性，影响 YTHDF2 的磷酸化状态，进而调控神经炎症相关基因的 m6A 修饰与表达，抑制小胶质细胞过度活化，减轻中枢神经炎症损伤^[49]。

4 小结

CNS NDDs 的发病机制至今尚未完全阐明，目前临床仍缺乏根治手段。传统中药单体以及中药复方凭借多成分、多靶点、整体调控的独特优势，可通过靶向 m6A 甲基化修饰系统，恢复 RNA 甲基化稳态，进而发挥抑制异常蛋白聚集、减轻神经炎症、抗氧化应激、保护神经元及调节线粒体功能等神经保护效应，为 CNS NDDs 的防治提供了全新表观遗传干预策略。

然而，当前领域研究仍存在诸多不足：首先，多数研究对中医药调控 m6A 修饰的特异性靶点、上下游信号轴及分子机制解析尚不深入，尤其是中药复方中君臣佐使各个药对是否分别靶向各类 m6A 甲基化调控蛋白，以及全方协同效应与单体成分单独作用之间的差异，目前缺乏实验数据支撑。其次，当前研究多聚焦于中药单体提取物的 m6A 调控机制，而单体提取物与原生中药在成分组成、体内代谢及多靶点协同效应等方面存在显著差异，难以将单体层面的 m6A 调控效应直接等同于原生中药或中药复方的整体功效。此外，不同中医证型下 m6A 修饰是否存在差异，同一中药在不同证型中调控 m6A 的效应是否不同，目前亦未见系统研究。部分罕见 CNS NDDs 的 m6A 研究仍处于空白，相关中医药干预 m6A 甲基化治疗 CNS NDDs 尚未见报道，研究基础相对薄弱，缺乏高通量筛选与系统性功能验证，难以全面揭示中医药“多靶点”效应的细胞特异性本质。m6A 修饰的双重性亦需我们重视，王大勇团队^[50]指出，m6A 在神经干细胞增殖分化、记忆及神经退行性疾病中的作用可能具有时间特异性、脑区特异性及环境依赖性。在评价中医药调控 m6A 的效应时，亦应结合其时空动态特征，避免将单一时间点或单一脑区的相关性结果简单归结为因果关系。

证据等级方面，本文所引用的中医药调控 m6A 甲基化治疗 CNS NDDs 的研究，多处于临床前研究阶段。其中，甜菜碱、松果菊苷、齐墩果酸、姜黄素及艾灸等研究均为动物模型或体外细胞实验，其结论能否外推至人体尚需临床验证；地黄饮子的研究则处于理论探讨与动物实验相结合的阶段，尚缺乏系统的机制验证。目前，尚无中医药调控 m6A 甲基化治疗 CNS NDDs 的高质量临床研究报道，现有证据尚不足以支持将其直接转化为临床治疗方案。未来研究可借助 Oxford Nanopore 第三代直接 RNA 测序技术解析 m6A 修饰的动态变化；借助单核多组学测序，在单细胞层面同步解析 m6A 修饰与转录组的关联；利用空间 m6A 检测技术，在组织原位揭示 m6A 修饰的空间异质性；同时结合多组学与网络药理学，筛选中医药调控 m6A 甲基化的核心靶点与关键通路，为中医药靶向 m6A 甲基化防治 CNS NDDs 提供科学、可靠、可转化的理论与实验依据。

【参考文献】

- [1] Sun J, Roy S. Gene-based therapies for neurodegenerative diseases[J].Nature neuroscience,2021,24(3):297-311.
- [2] Varsha Tiwari, Himani Kulyal, Abhishek Tiwari,Frontiers in neurodegeneration:Biomolecular triggers, diagnostic biomarkers,and smart nanotherapeutics,Journal of Drug Delivery Science and Technology,Volume 115, Part 2,2026,107797,ISSN 1773-2247.
- [3] 张璐,贾春光.浅谈帕金森病的药物治疗[J].人人健康,2025,(26):110-111.
- [4] 魏嘉媛,于子如,李涵,等.中医药调控神经炎症治疗神经退行性疾病概述[J].山东中医杂

- 志,2026,45(02):213-218.
- [5] 郝亚娟,刘颖斌.RNA m6A 甲基化修饰酶调控肿瘤的功能及其抑制剂的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(06):809-814.
- [6] Jiang X,Liu B, Nie Z,et al.The role of m6A modification in the biological functions and diseases[J].Signal Transduct Target Ther,2021,6(1):74.
- [7] Frye M,Harada B T,Behm M,et al.RNA modifications modulate gene expression during development[J].Science,2018,361(6409):1346- 1349.
- [8] 王玉瑶,佟金霖,刘红,等.基于 m6A 甲基化探讨中医药治疗风湿性疾病的作用机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2025,27(10):2910-2919.
- [9] Wang X et al.2016 Structural basis of N6-adenosine methylation by the METTL3–METTL14 complex.Nature 534,575–578.
- [10] Wang P,Doxstader KA,Nam Y.2016 Structural basis for cooperative function of Mettl3 and Mettl14 methyltransferases.Mol. Cell 63,306–317.
- [11] Liu J et al.2014 A METTL3–METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6 -adenosine methylation. Nat. Chem. Biol. 10, 93–95.
- [12] Ru W,Zhang X, Yue B,Qi A, et al.Insight into m6A methylation from occurrence to functions.Open Biol.2020 Sep;10(9):200091.
- [13] CHEN Y, WANG W, ZHANG W, et al.Emerging roles of biological m6 A proteins in regulating virus infection: A review [J] .Int J Biol Macromol, 2023, 253 (Pt3) : 126934.
- [14] ZHOU X, YANG Y, LI Y, et al.METTL3 Contributes to Osteosarcoma Progression by Increasing DANCER mRNA Stability via m6 A Modification [J] .Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 784719.
- [15] YANG F, LIU Y, XIAO J, et al.Circ-CTNNB1 drives aerobic glycolysis and osteosarcoma progression via m6 A modification through interacting with RBM15 [J] .Cell Prolif, 2023, 56 (1) : e13344.
- [16] Zhao Y, Shi Y,Shen H, Xie W.m6A-binding proteins: the emerging crucial performers in epigenetics. J Hematol Oncol.2020 Apr 10;13(1):35.
- [17] 赵玉新,安红伟,苏天佑.M6A 修饰在脑卒中中的研究进展[J].中国老年学杂志,2025,45(10):2550-2555.
- [18] 何波,周小枫,蒋瑶,等.RNA 甲基化修饰 m6A 在动物中的研究进展[J].畜牧与兽医,2020,52(03):139-144.
- [19] 刘绮雯,聂锦霞,黄琰易,等.YTHDF1 作为 m6A 读取器对肿瘤生长和转移的作用研究进展[J].湖北科技学院学报(医学版),2024,38(06):543-548.
- [20] 方镜,盛祥利,贾永康,等.核内 m6A 阅读蛋白与选择性剪接在疾病中的研究进展[J].生物技术,2024,34(04):525-531.
- [21] 韩韦钰,陈远兴,李超中,等.YTHDC1 m6A 修饰调控与疾病发病机制的研究进展[J].中国病理生理杂志,2023,39 (02):352-358.

- [22] 钱晓芬,曾平,刘金富,等.m6ARNA 甲基化修饰相关酶的研究进展[J].中国免疫学杂志,2023,39(05):1073-1084.
- [23] Huang H,Weng H,Sun W,et al.Recognition of RNA N(6)-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation[J].Nat Cell Biol,2018,20(3):285-295.
- [24] Jiang X,Liu B,Nie Z,et al.The role of m6A modification in the biological functions and diseases[J].Signal Transduct Target Ther,2021, 6(1):74.
- [25] Koubek J, Kaur J, Bhandarkar S,et al.Cellular translational enhancer elements that recruit eukaryotic initiation factor 3.RNA.2025 Jan 22;31(2):193-207.
- [26] 郑莉芳,史仍飞,饶志坚.m6A 甲基化对老年神经退行性疾病的调控作用[J].中国生物化学与分子生物学报,2023,39(12):1712-1719.
- [27] Miller C,Ealy A,Gregory A,et al.Pathological α -synuclein dysregulates epitranscriptomic writer METTL3 to drive neuroinflammation in microglia.Cell Rep.2025 May 27;44(5):115618.
- [28] Zhao F,Xu Y,Gao S,et al.METTL3-dependent RNA m6A dysregulation contributes to neurodegeneration in Alzheimer's disease through aberrant cell cycle events. Mol Neurodegener. 2021 Sep 30;16(1):70.
- [29] Zhu L,Liu C,Wang Y,et al.METTL3/IGF2BP2/I κ B α axis participates in neuroinflammation in Alzheimer's disease by regulating M1/M2 polarization of microglia.Neurochem Int.2025 Jun;186:105964.
- [30] Kang J,Du X,Zhang X,et al.METTL3-mediated TIGAR m6A modification and its role in microglia activation related to Alzheimer's disease. Neuroreport.2026;37(5):195-203.
- [31] Chen H,Xing H,Zhong C,et al.METTL3 confers protection against mitochondrial dysfunction and cognitive impairment in an Alzheimer disease mouse model by upregulating Mfn2 via N6-methyladenosine modification. J Neuropathol Exp Neurol.2024 Jun 20;83(7):606-614.
- [32] Tang Z,Cao J,Yao J,et al.KDM1A-mediated upregulation of METTL3 ameliorates Alzheimer's disease via enhancing autophagic clearance of p-Tau through m6A-dependent regulation of STUB1[J].Free Radical Biology and Medicine,2023,195:343-358.
- [33] Chen H,Guo F,Zhao Y,et al.Effects of m6A methylation of MAT2A mRNA regulated by METTL16 on learning and memory, hippocampal synaptic plasticity and A β 1-42 in 5 $\times$ FAD mice[J].Frontiers in Aging Neuroscience,2025,17:1572976.
- [34] Wang H,Li P,Liu C.Mettl3/Nrf2 Axis Suppresses Parkinson's Disease Progression via Inhibiting NLRP3-Induced Pyroptosis in Serotonin Neurons.J Vis Exp.2025 Nov 7;(225).
- [35] Hou X,Li M,Yan H,Cheng H.METTL14 Inhibits the Pyroptosis of Neurons in Parkinson's Disease via Upregulating NFE2. Crit Rev Eukaryot Gene Expr.2025;35(6):47-57.
- [36] Li Z,Chen X,Xiang W,et al.m6A Demethylase FTO-Mediated Upregulation of BAP1Induces Neuronal Ferroptosis via the p53/SLC7A11 Axis in the MPP+/MPTP-Induced Parkinson's Disease Model. ACS Chem Neurosci.2025 Feb

- 5;16(3):405-416.
- [37] Liu S,Ren Q,Mo G,et al.m6A deficiency induces dopaminergic neurodegeneration and progressive parkinsonism through a pathogenic loop with mitochondria. *J Clin Invest*.2026 Mar 17;136(9):e197183.
- [38] Shao L,Hu F,Xu R,et al.METTL14 Regulates the m6A Modification of TRAF6 to Suppress Mitochondrial Dysfunction and Ferroptosis in Dopaminergic Neurons via the cGAS-STING Pathway.*Curr Mol Med*.2024;24(12):1518-1528.
- [39] 李潇清,陈志刚.陈志刚应用补肾益髓法治疗慢性脑病经验[J].*中华中医药杂志*,2021,36(11):6528-6530.
- [40] Yang ZJ,Huang SY,Zhong KY,et al.Betaine alleviates cognitive impairment induced by homocysteine through attenuating NLRP3-mediated microglial pyroptosis in an m6A-YTHDF2-dependent manner. *Redox Biol*. 2024 Feb;69:103026.
- [41] Ren D,Xu J,Xiao L,Zhang T,et al.Oleanolic acid modulates neuronal regeneration through KLF5-mediated FGF13 mRNA degradation to alleviate Alzheimer's disease-like cognitive dysfunction.*J Mol Med (Berl)*.2026 Jun 15;104(1):85.
- [42] Huang Q, Li CY, Zhang N, et al.The Effects of Moxibustion on Learning and Memory and m6A RNA Methylation in APP/PS1 Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Mar 21;2022:2998301.
- [43] 骆守真,常诚,陈兆耀.RNA 甲基化修饰与中医肾精学说[J].*浙江中医药大学学报*,2022,46(4):353-359.
- [44] 刘宁,韩诚,何文彬,等.地黄饮子通过调控突触可塑性影响阿尔茨海默病认知功能的机制研究——基于 m6A 甲基化修饰[J].*中国中医药信息杂志*, 2024, 39(11): 6191-6195.
- [45] 萨拉麦提·艾迪热斯,古丽菲热·伊力哈木,阿塔吾拉·铁木尔,等.管花肉苁蓉饮片炮制工艺优化及其调节巨噬细胞抗氧化应激机制研究[J].*时珍国医国药*,2025,36(23):4491-4499.
- [46] Li Y,Jia W,Hu J,et al..Cistanche tubulosa improves peripheral neuropathy in MPTP-induced PD mice based on regulation of m6A methylation.*Animal Model Exp Med*.2025 Aug;8(8):1441-1455.
- [47] Shi J,Xiao X,Wang Z,et al.Gastrodin promotes Alkbh5 nuclear localization and Gclm m6A demethylation to alleviate ferroptosis in ischemic stroke[J].*Phytomedicine*,2025,147:157177.
- [48] 甘婷,李文文,李男,等.几种常见黄酮靶向 FTO 蛋白对 RNA m6A 甲基化修饰的影响[J].*中国食品学报*,2023,23(7):7-17.
- [49] Zhang N,Lin R,Gao W,et al.Curcumin Modulates PTPRZ1 Activity and RNA m6A Modifications in Neuroinflammation-Associated Microglial Response.*Adv Sci (Weinh)*.2025 Apr;12(15):e2405263.
- [50] Li Y,Xue J,Wang D,et al.The complex roles of m 6 A modifications in neural stem cell proliferation, differentiation, and self-renewal and implications for memory and

neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res.* 2025 Jun 1;20(6):1582-1598.