

RNA 甲基化调控网络在糖尿病视网膜病变病理生理学机制中的新视角

栗飞雨^{1,2}, 格日勒图^{1,2}

引用:栗飞雨, 格日勒图. RNA 甲基化调控网络在糖尿病视网膜病变病理生理学机制中的新视角. 国际眼科杂志, 2026, 26(3): 429-434.

作者单位:¹(010020) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古医科大学; ²(010017) 中国内蒙古自治区呼和浩特市, 内蒙古自治区人民医院眼科

作者简介:栗飞雨, 在读硕士研究生, 研究方向: 眼底病、白内障。

通讯作者:格日勒图, 毕业于武汉大学, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、白内障. geriletu007@sina.com

收稿日期: 2025-06-25 修回日期: 2026-01-19

摘要

糖尿病视网膜病变 (DR) 是糖尿病 (DM) 最常见的微血管并发症, 其病理机制涉及微血管病变、慢性炎症、氧化应激及代谢记忆效应等多个层面。然而, 当前临床诊疗仍面临早期诊断困难和治疗效果有限的挑战。近年来, 以 N6-甲基腺苷 (m6A) 为代表的 RNA 甲基化修饰作为表观转录组调控的核心机制, 在 DR 的病理生理过程中展现出重要作用。m6A 修饰由甲基转移酶 (如 METTL3)、去甲基酶 (如 FTO、ALKBH5) 及结合蛋白 (如 YTHDF 家族) 协同调控, 通过影响 RNA 代谢参与多种病理过程。同时, m6A 与非编码 RNA (miRNA、lncRNA、circRNA) 之间形成复杂的协同调控网络, 在 DR 的关键病理环节中发挥重要作用。文章系统梳理现有研究, 旨在构建以 RNA 甲基化为核心的 DR 调控网络图谱, 不仅深化对 DR 发病机制的理解, 也为开发基于 m6A 的新型诊断标志物与靶向治疗策略提供理论依据。

关键词: RNA 甲基化; 糖尿病视网膜病变; 非编码 RNA

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.3.11

New perspectives of RNA methylation regulatory networks in the pathophysiologic mechanisms of diabetic retinopathy

Li Feiyu^{1,2}, Geriletu^{1,2}

¹Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China; ²Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Correspondence to: Geriletu. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010020, Inner Mongolia Autonomous Region, China; Department of Ophthalmology, Inner Mongolia People's Hospital,

Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China. geriletu007@sina.com

Received: 2025-06-25 Accepted: 2026-01-19

Abstract

• Diabetic retinopathy (DR) is the most prevalent microvascular complication associated with diabetes mellitus (DM). Its pathological mechanisms encompass various factors, including microvascular lesions, chronic inflammation, oxidative stress, and metabolic memory effects. Nevertheless, current clinical practices in the diagnosis and treatment encounter significant challenges, particularly regarding early detection and the limited efficacy of therapeutic interventions. Recently, RNA methylation modifications, particularly N6-methyladenosine (m6A), have emerged as a central mechanism in the epigenetic regulation of the transcriptome, playing a crucial role in the pathophysiological processes underlying DR. The regulation of m6A modification is a synergistic process involving methyltransferases (such as METTL3), demethylases (such as FTO and ALKBH5), and binding proteins (such as the YTHDF family), which collectively influence RNA metabolism and participate in various pathological processes. Additionally, m6A interacts within a complex cooperative regulatory network alongside non-coding RNAs (including miRNA, lncRNA, and circRNA), significantly contributing to the key pathological mechanisms of DR. This article systematically reviews the existing literature, with the objective of constructing a regulatory network map for DR centered on RNA methylation. This review not only enhances the understanding of the pathogenesis of DR but also provides a theoretical foundation for developing novel diagnostic markers and targeted treatment strategies based on m6A.

• KEYWORDS: RNA methylation; diabetic retinopathy; non-coding RNA

Citation: Li FY, Geriletu. New perspectives of RNA methylation regulatory networks in the pathophysiologic mechanisms of diabetic retinopathy. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026, 26(3): 429-434.

0 引言

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 常见且严重的微血管并发症, 其全球患病率持续上升, 现已成为劳动年龄人群致盲的首要

病因。该病的病理过程复杂,涉及微血管损伤、慢性炎症、氧化应激以及特征性的“代谢记忆”效应。近年来的研究表明, RNA 甲基化修饰作为一种具有动态可逆调控特性的表观转录组核心机制,在 DR 中发挥了关键作用,精密调控血管生成、炎症反应、氧化应激及非编码 RNA 网络。本文系统综述了 m6A 甲基化修饰在 DR 发病机制中的调控网络及其潜在分子机制,并探讨该修饰系统在代谢记忆中的生物学作用,以期对 DR 的早期诊断和靶向治疗提供理论依据。

1 DR 的发病机制

在过去几十年中,DM 的患病率在全球范围内持续上升。根据国际糖尿病联盟(International Diabetes Federation, IDF)的最新数据,2025 年 DM 患者人数达到 5.58 亿^[1],基于当前增长速率推算,2045 年患病人群规模预计将突破 7 亿例^[2]。DR 作为 DM 的主要并发症之一,已成为全球 20-74 岁成年人视力丧失和可预防性失明的首要原因^[3],至 2045 年 DR 患者总数将达到 1.61 亿例^[4]。高血糖是 DR 发展的核心驱动因素,但其机制复杂。既往研究聚焦于高血糖诱导的氧化应激和炎症对微血管的直接损伤^[5],同时强调视网膜神经胶质网络的协同病变机制^[6]。近年发现视网膜神经退行性改变早于临床可检测的微血管病变,提示神经血管单元协同损伤模式,且存在“代谢记忆”效应(早期血糖波动引发的分子损伤在血糖控制后仍持续),与表观遗传调控异常密切相关^[7]。在表观遗传调控层面,近年研究逐步揭示了 RNA 甲基化修饰在 DR 病理进程中的调控作用^[8]。作为转录后修饰的重要形式, RNA 甲基化通过调控 mRNA 稳定性、剪接模式及翻译效率参与视网膜微环境稳态的维持^[9-10],可能影响炎症介质、血管生成因子和神经元存活通路,在“代谢记忆”中发挥调控作用^[7,11]。然而,目前针对 DR 中 RNA 甲基化修饰网络的系统研究仍处于探索阶段,其动态修饰图谱与功能调控机制尚未完全阐明。

2 RNA 甲基化概述

作为表观转录组学的核心调控机制, RNA 甲基化修饰通过动态可逆的调控方式参与多种生物学功能的调节,是真核生物中最普遍的 RNA 表观遗传修饰形式^[12]。该修饰由 RNA 甲基转移酶催化完成,以 S-腺苷-L-甲硫氨酸(SAM)为甲基供体,通过共价结合的方式将甲基基团转移至 RNA 分子的特定碱基位点^[13-14]。尽管 RNA 甲基化研究长期以来受到低丰度 RNA 亚型检测难题以及修饰/非修饰核苷酸高效区分技术瓶颈的限制,但近年来随着二代测序技术的突破和表观转录组学分析方法的革新,研究者已成功鉴定出信使 RNA(mRNA)、转运 RNA(tRNA)、核糖体 RNA(rRNA)、环状 RNA(circRNA)和长链非编码 RNA(lncRNA)等几乎所有 RNA 分子类别中存在的 170 余种化学修饰类型,这些修饰在多种生理及病理过程中发挥着关键的调控作用^[14-15]。在众多 RNA 修饰类型中, N6-甲基腺苷(m6A)是 mRNA 内部最主要的甲基化修饰形式。自 1974 年首次在哺乳动物中发现以来, m6A 已成为表观转录组学研究的重点方向^[16-17]。m6A 修饰具有高度动态可逆的化学特征,其生物学功能受“写入-擦除-读取”三元调控系统的精密控制:甲基转移酶复合体(如 METTL3-METTL14 异源二聚体)负责催化甲基化修饰;去甲基化酶(如 FTO、ALKBH5)执行去修饰过程;特异性结合蛋白(如 YTHDF 家族、hnRNP 家族)则通过识别修

饰位点介导下游调控效应^[18]。这种独特的调控机制使 m6A 修饰能够多维度调控 RNA 代谢过程,包括但不限于转录后水平的翻译效率调控、RNA 稳定性维持、亚细胞定位及选择性剪接等关键生物学事件^[18-19]。近年来的研究表明, m6A 甲基化修饰异常与 DR 的病理进程存在显著相关性。多项研究指出, m6A 甲基化可能通过调控视网膜微血管内皮细胞功能、炎症因子表达调控以及周细胞凋亡等分子机制,参与 DR 发生发展的关键病理过程^[20-22]。特别值得注意的是, m6A 动态修饰可能通过表观遗传记忆效应在代谢记忆现象中发挥重要作用,这为深入理解 DR 的慢性进展机制提供了新的研究方向^[7,23]。

3 m6A 在 DR 病理中的核心作用

DR 的病理进程中微血管功能障碍、病理性血管新生、慢性炎症反应及氧化应激损伤等是关键环节。这些复杂的病理机制以 RNA 甲基化为核心,构成了一个复杂而精密的 DR 调控网络图谱,见图 1。

3.1 DR 中微血管病变及血管生成与 RNA 甲基化的联系

DR 的病理进程与微血管病变及异常血管生成密切相关^[24],近年来, RNA 甲基化修饰的动态调控机制逐渐成为阐释这一过程的重要突破口。视网膜神经血管单元(neurovascular unit, NVU)已被视为评估 DR 进展的重要生物学标志及治疗靶点^[25],由血管内皮细胞、周细胞、神经胶质细胞及神经元等构成,共同维持血-视网膜屏障(blood-retinal barrier, BRB)的稳态^[26]。

高糖条件下,在 RNA 甲基化和相关酶的控制下, NVU 的构成成分受到破坏,并改变正常的视网膜功能,脂肪量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity-associated protein, FTO)作为重要的 m6A 去甲基化酶发挥了关键作用。Chen 等^[27]研究表明,高糖微环境通过乳酸介导的组蛋白乳酸化上调 FTO 表达,从而促进内皮细胞(endothelial cells, ECs)的细胞周期进程及尖端细胞分化,最终导致视网膜血管异常增生。该过程涉及 FTO 通过 m6A-YTHDF2 通路调控细胞周期蛋白 CDK2 的表达,提示 FTO 可能成为抑制病理性血管生成的潜在靶点。体外实验表明, FB23-2 作为特异性 FTO 抑制剂可显著逆转 ECs 的促血管生成表型,这表明靶向 RNA 去甲基化修饰的干预策略具有临床应用前景。

周细胞作为微血管结构稳定的关键支持细胞,其功能障碍与 DR 早期微血管病变密切相关^[28]。Suo 等^[22]研究发现高糖刺激显著上调甲基转移酶 METTL3 的表达,导致周细胞内 m6A 甲基化水平异常升高。通过 YTHDF2 介导的 mRNA 降解机制, PKC- η 、FAT4 及 PDGFRA 等关键基因的表达受到抑制,最终引发周细胞凋亡增加、屏障功能受损及微血管结构破坏。

此外, m6A 阅读蛋白 YTHDC1 在视网膜血管内皮细胞(retinal vascular endothelial cells, RVECs)的异常活化中发挥了重要作用。Zhou 等^[29]研究证实, YTHDC1 过表达通过增强 CDK6 mRNA 的 m6A 修饰稳定性,促进 RVECs 的异常增殖、迁移及促血管生成能力,最终导致毛细血管渗漏和病理性新生血管的形成。该机制与 FTO 介导的促血管生成途径形成协同效应,共同加剧 DR 微血管功能障碍。

视网膜色素上皮(retinal pigment epithelium, RPE)细胞是 BRB 外屏障的重要组成部分,其代谢紊乱与 DR 进展存在显著关联^[30]。Zha 等^[31]研究显示高糖微环境通过下

调 METTL3/miR-25-3p 轴增强 PTEN 表达,进而抑制 Akt 磷酸化水平,最终导致 RPE 细胞增殖受阻、凋亡增加及焦亡现象加重。值得注意的是,靶向恢复 METTL3/miR-25-3p 表达可显著改善高糖诱导的细胞毒性效应,这一发现为基于 RNA 甲基化调控 RPE 细胞稳态提供了实验依据。

目前研究表明,m6A 修饰通过转录后调控、表观遗传影响及信号通路级联反应,多维度调控 NVU 各组分的生物学特性参与 DR 的发生和进展这些发现不仅深化了对 DR 分子机制的理解,也为开发基于 RNA 表观遗传调控的新型治疗策略提供了理论依据。未来研究需进一步阐明不同 m6A 调控元件在视网膜各细胞类型中的时空特异性作用及其与代谢异常微环境的交互机制,从而为精准干预 DR 进展奠定基础。

3.2 DR 中炎症及免疫微环境与 RNA 甲基化的联系 DR 的病理进程与慢性炎症反应密切相关。DR 患者的血清和眼部样本(如玻璃体和房水)中多种炎性细胞因子和趋化因子水平升高,这导致了增殖期糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)中新生血管的形成以及 DR 患者的糖尿病诱导的神经退行性病变^[6]。尽管炎症级联反应在 DR 中的核心作用已获广泛认可,现有研究仍存在明显局限。传统抗炎药物(如非甾体抗炎药和糖皮质激素)缺乏靶向性,难以精准调控复杂的炎症网络,且长期使用可能引发高眼压、白内障等不良反应^[32-33]。目前,炎症级联的上下游调控机制尚未完全阐明,针对单一分子或信号通路的干预仅能部分缓解症状,无法从根本上阻断炎症进程^[34]。此外,动物模型与人类疾病之间存在差异,加之 DR 具有高度异质性(如分期和类型不同),导致单一抗炎策略在临床转化中效果受限^[35-36]。近年来研究表明, RNA 甲基化修饰作为表观遗传调控的重要机制,在炎症及免疫微环境的调控中发挥了关键作用^[37]。进一步研究揭示,高糖微环境通过改变 m6A 甲基化修饰水平,影响 T 细胞稳态、树突状细胞(dendritic cells, DC)活化以及小胶质细胞极化等关键免疫过程,最终引发视网膜慢性炎症及神经血管损伤。

在免疫调控层面,T 淋巴细胞稳态失衡是 DR 炎症级联反应的重要驱动因素。METTL3 通过双重信号通路平衡机制参与 T 细胞稳态的维持。Li 等^[38]研究表明, METTL3 缺失导致 SOCS 家族 mRNA 的 m6A 修饰水平降低,通过增强 SOCS 蛋白表达抑制 IL-7/JAK-STAT5 信号通路,同时增强 TCR 介导的 ERK/AKT 信号转导,从而解耦联 T 细胞增殖与存活的调控机制。这种表观遗传调控失衡可能加剧 T 细胞介导的炎症反应,促进 DR 进展。

METTL3 介导的 m6A 修饰也通过增强 DC 功能激活 T 细胞。DC 作为抗原呈递的关键效应细胞,其功能状态直接影响 DR 炎症进程^[39]。DC 的免疫激活过程同样受到 RNA 甲基化的精密调控。Wang 等^[40]发现 METTL3 通过 m6A 修饰调控 CD40、CD80 及 Tirap 等关键分子的表达。其中,CD40/CD80 协同增强抗原提呈能力,而 Tirap 通过 TLR4/NF- κ B 信号通路促进 DC 成熟。这种表观遗传调控网络显著提高 DC-T 细胞免疫突触的形成效率,驱动 T 细胞异常活化,揭示了 RNA 甲基化在固有免疫应答中的调控新机制。值得注意的是,NF- κ B 信号通路的活化状态还受到 FTO 的动态调节。Zhou 等^[20]研究显示高糖环境诱导 FTO 过表达,通过 m6A 依赖性机制下调 TNIP1,解除其对 NF- κ B 的抑制作用,导致 IL-1 β 、IL-18 等炎性因

子异常分泌。这一发现不仅阐明了代谢应激通过 RNA 去甲基化重塑表观遗传景观的分子途径,还为开发靶向 FTO-TNIP1 轴的干预策略提供了理论依据。

视网膜小胶质细胞作为视网膜中组织驻留的巨噬细胞,在静止状态下通过吞噬和控制低度炎症来维持视网膜组织稳态。然而,长期高血糖使小胶质细胞长期处于激活状态,使其变得过度反应,并产生促炎细胞因子和趋化因子,进而导致视网膜慢性炎症。其极化状态受甲基化修饰的动态调控^[41]。Chen 等^[21]发现高糖环境下 ALKBH5 表达下调,引起 A20 mRNA 的 m6A 修饰水平升高及稳定性降低。由于 A20 作为关键抗炎分子可负向调控 M1 型极化,其表达缺失导致小胶质细胞向促炎表型转化,从而引发视网膜炎症并参与 DR 的发展。此外,FTO 在内皮细胞中的过表达被发现可重构内皮-小胶质细胞交互网络,通过旁分泌机制增强小胶质细胞迁移及增殖能力。

在 RPE 细胞层面,m6A 甲基化通过 miRNA 成熟调控网络影响炎症进程。Zha 等^[31]证实高糖环境抑制 METTL3 表达,导致 DGCR8 依赖性 miR-25-3p 成熟受阻,解除其对 PTEN 的转录后抑制,进而通过抑制 PI3K/Akt 信号通路激活 NLRP3 炎症小体。这种表观遗传调控机制最终引发 RPE 细胞中焦亡相关蛋白(如 Caspase-1、Gasdermin D)介导的细胞焦亡及 IL-1 β 、IL-18 等损伤相关分子模式释放。该机制创新性地将 RNA 甲基化修饰与程序性细胞死亡途径相关联,为早期干预 DR 提供了潜在的时间窗。

这些研究系统揭示了 RNA 甲基化在 DR 免疫微环境中的核心调控作用:通过动态修饰免疫相关分子 mRNA 的稳定性和翻译效率,精密调控固有免疫与适应性免疫应答的平衡。深入解析 m6A 等表观遗传标记对炎症网络的调控,将为开发针对 DR 免疫微环境的靶向治疗提供新思路。

3.3 DR 中氧化应激与 RNA 甲基化的联系 近年来的研究表明,DR 的病理进程中氧化应激起着关键作用。视网膜组织因其特殊的生理微环境——持续暴露于可见光/紫外线辐射、富含多不饱和脂肪酸的感光细胞外节结构,以及高代谢需氧特性,使其成为活性氧(reactive oxygen species, ROS)损伤的易感靶器官。当机体抗氧化防御系统失衡时,ROS 的过度积累可引发视网膜血管内皮细胞结构和功能的严重损害,最终导致 DR 的特征性病理改变^[42]。DR 中氧化应激机制的研究已较为深入,但其调控网络复杂,治疗靶点的临床转化仍面临诸多挑战。目前,抗氧化治疗的临床效果并不理想。多项临床试验显示,广谱抗氧化剂(如维生素 C、维生素 E)未能显著改善 DR 的临床结局,这可能与给药持续时间、剂量差异以及 BRB 对药物递送的限制等因素有关,导致抗氧化剂难以靶向作用于特定视网膜细胞,或无法有效逆转已形成的氧化损伤。此外,现有研究多缺乏细胞类型特异性,不同细胞对氧化应激的敏感性和应答机制存在差异,而传统技术手段难以精确解析氧化应激在特定细胞中的具体作用机制,从而制约了靶向治疗策略的发展^[42-43]。

近年来, RNA 甲基化等表观遗传调控机制的发现,为该领域提供了新的研究方向。新近研究发现 RNA 甲基化在氧化应激调控网络中扮演重要分子开关角色^[44]。Yao 等^[12]通过建立 DR 模型证实,高糖诱导的微血管氧化应激可显著激活低氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)

信号通路,从而上调 METTL3 的表达。该机制导致视网膜血管内皮细胞中 Wnt 信号通路关键分子 LRP6、DVL1 等基因的 m6A 修饰水平异常升高,最终通过 YTHDF1 依赖的翻译调控机制促进病理性血管新生。这一发现提示 METTL3 介导的 m6A 修饰可能是视网膜应对低氧应激的重要表观遗传调控机制。

进一步研究表明, RNA 甲基化阅读蛋白 YTHDF1 在氧化应激调控中具有重要调节作用^[44]。Shi 等^[45]发现在顺铂诱导的氧化应激模型中, YTHDF1 缺失可显著降低 Keap1 mRNA 的翻译效率,从而解除其对核因子红细胞 2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 的抑制作用。Xu 等^[46]在 DR 模型中的研究证实, Nrf2 作为关键的抗氧化转录因子,其活性受 Keap1-m6A-YTHDF1 调控轴精细调控,该通路激活可有效增强视网膜细胞的氧化应激抵抗能力。

目前的研究证据表明,氧化应激与 RNA 甲基化修饰在 DR 进程中形成复杂的交互调控网络:(1)氧化应激微环境通过激活 HIF 等信号通路改变 m6A 修饰模式;(2) m6A 修饰又通过调控 Nrf2-Keap1 等抗氧化通路反向调节氧化应激水平。这种双向调控机制的发现为深入理解 DR 的发病机制提供了新的理论视角,同时也为开发基于表观遗传调控的靶向治疗策略奠定了重要理论基础。

4 DR 中非编码 RNA 与 m6A 的协同调控作用

近年来的研究表明,表观遗传调控在 DR 的病理进程中具有重要作用^[47]。其中,非编码 RNA (non-coding RNA, ncRNA) 与 m6A 修饰之间的协同作用逐渐成为研究热点^[48]。RNA 甲基化作为 RNA 表观转录组学的核心修饰方式,其通过与 miRNA、lncRNA 及 circRNA 等 ncRNA 形成复杂的调控网络,在氧化应激、血管异常生成、炎症反应以及视网膜细胞稳态失衡等 DR 关键病理环节中发挥关键作用^[49-50]。

4.1 miRNA 的 m6A 依赖性调控 MicroRNA (miRNA) 是一种长度为 19-25 nt 的短链非编码 RNA,通过转录后调

控机制实现多靶点基因沉默^[51]。最新研究表明,甲基转移酶样蛋白 3 (METTL3) 介导的 m6A 修饰对 miRNA 的成熟过程具有重要调控作用。Zha 等^[31]发现高糖环境可特异性抑制视网膜色素上皮细胞中 miR-25-3p 的表达,而 METTL3 过表达可通过增强 m6A 修饰水平逆转这一效应。此外, Luo 等^[52]观察到 miR-17-92 簇的甲基化水平与 DR 临床分期呈正相关,提示 m6A-miRNA 轴可能作为监测 DR 进展的动态指标。

4.2 lncRNA 的 m6A 修饰调控网络 m6A 修饰显著影响 lncRNA 的稳定性和功能^[53]。Cao 等^[54]针对小核仁 RNA 宿主基因 7 (SNHG7) 的研究表明,该 lncRNA 存在特异性的 m6A 修饰位点,且 METTL3 可通过增强 SNHG7 的 m6A 甲基化修饰显著提高其 RNA 稳定性。进一步的机制研究证实,经 m6A 修饰的 SNHG7 通过调控 KHSRP/MKL1 信号轴参与视网膜微血管内皮细胞功能异常,提示 lncRNA 的 m6A 表观调控可能成为 DR 干预的新靶点。

4.3 circRNA 的 m6A 翻译调控机制 circRNA 因其独特的闭合环状结构,在基因表达调控中发挥重要作用^[55]。Yang 等^[56]最新研究发现, circRNA 存在广泛的 m6A 修饰位点,且 m6A 修饰可促进 circRNA 的蛋白翻译功能。在 DR 病理过程中, circRNA 通过“miRNA 海绵”效应参与调控关键信号通路。例如, Zhang 等^[57]证实 circ_0005015 可通过充当 miRNA 海绵调节视网膜内皮细胞功能,从而加重 DR 的进展;Zou 等^[58]发现 circRNA COL1A2 通过 miR-29b/VEGF 轴促进病理性血管生成。值得注意的是, Wu 等^[59]研究提示 m6A 修饰可能通过调控 circRNA-miRNA 相互作用网络,参与 DR 炎症反应和血管功能障碍的病理进程。

现有研究表明, m6A 修饰通过调控非编码 RNA 的成熟、稳定性和功能活性,在 DR 的发生发展中形成了多层次的调控网络^[60]。METTL3 等甲基转移酶介导的 m6A 修饰与非编码 RNA 的协同作用,可能成为 DR 早期诊断的生物标志物和潜在治疗靶点。然而,目前对于 m6A 调控

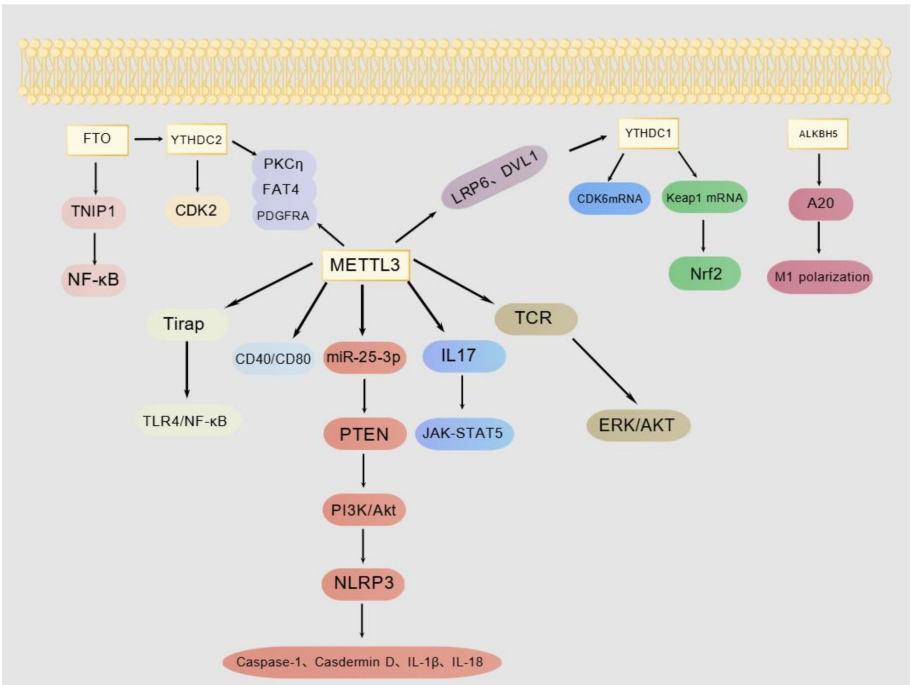


图1 RNA 甲基化在 DR 病理中调控机制图。

circRNA 代谢的具体机制,以及不同 m6A 阅读蛋白在 DR 中的特异性作用仍需进一步深入解析。

5 小结

近年来的研究表明,表观转录组修饰在代谢性眼病中的作用日益受到学术界的关注, RNA 甲基化修饰已成为该领域的研究热点。DR 的病理进程涉及微血管功能障碍、病理性血管新生、慢性炎症反应及氧化应激损伤等多种机制。这些关键病理环节均与 RNA 甲基化密切相关,并且 RNA 甲基化已被证实会影响多种非编码 RNA,如 microRNA、lncRNA 和 circRNA,而这些非编码 RNA 同样与 DR 存在关联。由此可知 RNA 甲基化在 DR 中的调控机制复杂多变且密切相关,理论上可通过调控特定靶基因中 m6A 位点的甲基化水平以延缓甚至逆转该病理进程。然而,全身性应用去甲基化药物可能导致基因组范围内的低甲基化,进而引发系统性副作用,因此全身给药策略的应用受到限制,存在对非病变区域造成不良影响的风险。未来研究应致力于开发可精准调控特定分子 m6A 修饰的新型药物,并增强其对靶细胞及通路的选择性和作用准确性。同时,构建能够实现病变部位精准递送与可控释放的药物载体,也成为关键研究方向之一。下一步工作应着眼于针对眼部疾病特点设计 m6A 调节剂,并通过细胞与动物实验验证其治疗潜能。此外,将这类新型 m6A 调节药物开发为滴眼剂、眼用膏剂、眼内注射剂或纳米药物控释系统,也具有重要的转化价值。DR 发病过程中的不同关键事件相互影响,因此 m6A RNA 修饰的各类调节因子可能通过交联的方式加重 DR 病情。深入解析 m6A 修饰在 DR 中的调控网络具有双重意义:(1)为阐明疾病分子机制提供了新的理论框架;(2)为开发基于表观转录组调控的靶向治疗策略提供了可能性。这为未来新型表观遗传治疗手段的开发奠定了重要基础。本综述系统总结了 RNA 甲基化修饰在 DR 发病机制中的最新研究进展,不仅拓展了 DR 机制研究的维度,还为临床转化研究开辟了创新性的方向。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:栗飞雨论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;格日勒图选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Dam N, Verma A, Jasrotia AS, et al. IDF atlas 2025: global diabetes prevalence and gestational diabetes mellitus. *Diabetes Asia J*, 2025,2(1):21-25.
[2] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019,157:107843.
[3] Yongpeng Z, Yaxing W, Jinqiong Z, et al. The Association Between Diabetic Retinopathy and the Prevalence of Age - Related Macular Degeneration - The Kailuan Eye Study. *Front Public Health*, 2022, 10:922289.
[4] Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, et al. Type 2 Diabetes Mellitus: New Pathogenetic Mechanisms, Treatment and the Most Important Complications. *Int J Mol Sci*, 2025,26(3):1094.
[5] Rodríguez ML, Pérez S, Mena-Molló S, et al. Oxidative stress and microvascular alterations in diabetic retinopathy: future therapies. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019:4940825.
[6] Rübsam A, Parikh S, Fort P. Role of inflammation in diabetic

retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2018,19(4):942.

[7] Liu DD, Zhang CY, Zhang JT, et al. Epigenetic modifications and metabolic memory in diabetic retinopathy: beyond the surface. *Neural Regen Res*, 2023,18(7):1441-1449.
[8] Tang JL, Zhou CD, Ye FX, et al. RNA methylation homeostasis in ocular diseases: All eyes on Me. *Prog Retin Eye Res*, 2025, 105: 101335.
[9] 鲍思洁, 李鹏飞, 康丽华, 等. RNA 甲基化 N6-甲基腺苷修饰在眼部疾病中作用的研究进展. *眼科新进展*, 2023,43(5):401-406.
[10] Li XH, Ma BY, Liao MY, et al. Potential impact of N6-methyladenosine RNA methylation on vision function and the pathological processes of ocular diseases: new discoveries and future perspectives. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2022,27(7):207.
[11] Sheemar A, Bellala K, Sharma SV, et al. Metabolic memory and diabetic retinopathy: Legacy of glycemia and possible steps into future. *Indian J Ophthalmol*, 2024,72(6):796-808.
[12] Yao MD, Jiang Q, Ma Y, et al. Role of METTL3-dependent N⁶-methyladenosine mRNA modification in the promotion of angiogenesis. *Mol Ther*, 2020,28(10):2191-2202.
[13] Michalak EM, Burr ML, Bannister AJ, et al. The roles of DNA, RNA and histone methylation in ageing and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019,20(10):573-589.
[14] Huang HL, Weng HY, Chen JJ. m6A modification in coding and non-coding RNAs: roles and therapeutic implications in cancer. *Cancer Cell*, 2020,37(3):270-288.
[15] Cappannini A, Ray A, Purta E, et al. MODOMICS: a database of RNA modifications and related information. 2023 update. *Nucleic Acids Res*, 2024,52(D1):D239-D244.
[16] Dominissini D, Moshitch - Moshkovitz S, Schwartz S, et al. Topology of the human and mouse m6A RNA methylomes revealed by m6A-seq. *Nature*, 2012,485(7397):201-206.
[17] Zhang M, Zhai YH, Zhang S, et al. Roles of N6-methyladenosine (m⁶A) in stem cell fate decisions and early embryonic development in mammals. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:782.
[18] Meyer KD, Jaffrey SR. The dynamic epitranscriptome: N6-methyladenosine and gene expression control. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014,15(5):313-326.
[19] Chen HR, Wang YF, Su H, et al. RNA N6-methyladenine modification, cellular reprogramming, and cancer stemness. *Front Cell Dev Biol*, 2022,10:935224.
[20] Zhou CD, She XP, Gu CF, et al. FTO fuels diabetes-induced vascular endothelial dysfunction associated with inflammation by erasing m6A methylation of TNIP1. *J Clin Invest*, 2023,133(19):e160517.
[21] Chen TT, Zhu WH, Wang CY, et al. ALKBH5-mediated m⁶A modification of A20 regulates microglia polarization in diabetic retinopathy. *Front Immunol*, 2022,13:813979.
[22] Suo L, Liu C, Zhang QY, et al. METTL3-mediated N⁶-methyladenosine modification governs pericyte dysfunction during diabetes-induced retinal vascular complication. *Theranostics*, 2022, 12(1):277-289.
[23] 张媛媛, 李筱荣, 邵彦. 糖尿病视网膜病变“代谢记忆”与线粒体功能相关性研究进展. *眼科新进展*, 2023,43(12):1005-1008.
[24] Cheng Y, Zhang M, Li C, et al. Endothelial AGGF1 promotes retinal angiogenesis by coordinating TNFSF12/FN14 signalling. *Nat Commun*, 2025, 16(1):1332.
[25] 左祥铎, 刘晓兰, 段俊华, 等. 糖尿病视网膜病变患者神经血管单元损伤的机制研究进展. *山东医药*, 2023,63(14):89-92.
[26] Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Publisher Correction: Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*, 2025,21(1):62.
[27] Chen X, Wang Y, Wang JN, et al. Lactylation-driven FTO targets CDK2 to aggravate microvascular anomalies in diabetic retinopathy.

EMBO Mol Med, 2024,16(2):294–318.

[28] Willard AL, Herman IM. Vascular complications and diabetes: current therapies and future challenges. J Ophthalmol, 2012, 2012:209538.

[29] Zhou Q, Tian M, Cao Y, et al. YTHDC1 aggravates high glucose–induced retinal vascular endothelial cell injury *via* m6A modification of CDK6. Biol Direct, 2024,19(1):54.

[30] Li M, Yang L, Zhai H, et al. A new perspective on protecting the blood–retinal barrier against injury in diabetic retinopathy: mitophagy. Front Endocrinol (Lausanne), 2025,16:1617797.

[31] Zha X, Xi XT, Fan XY, et al. Overexpression of METTL3 attenuates high–glucose induced RPE cell pyroptosis by regulating miR–25–3p/PTEN/Akt signaling cascade through DGCR8. Aging, 2020, 12(9):8137–8150.

[32] 陈铭豪, 刘沛雨, 王旋, 等. 糖尿病视网膜膜变的药物治疗研究进展. 上海交通大学学报(医学版), 2024,44(7):822–829.

[33] Tang L, Xu GT, Zhang JF. Inflammation in diabetic retinopathy: possible roles in pathogenesis and potential implications for therapy. Neural Regen Res, 2023,18(5):976–982.

[34] Wang ZY, Zhang NZ, Lin P, et al. Recent advances in the treatment and delivery system of diabetic retinopathy. Front Endocrinol, 2024,15:1347864.

[35] Adda S, Legendre C, Rangasamy S. From mice to humans: Cross–species transcriptomics analysis to uncover distinct mechanisms of Diabetic Retinopathy (DR). Pathology, 2023[Preprint from bioRxiv].

[36] Sheemar A, Soni D, Takkar B, et al. Inflammatory mediators in diabetic retinopathy: Deriving clinicopathological correlations for potential targeted therapy. Indian J Ophthalmol, 2021,69(11):3035–3049.

[37] Zhang S, Meng Y, Zhou L, et al. Targeting epigenetic regulators for inflammation: Mechanisms and intervention therapy. MedComm, 2022,3(4):e173.

[38] Li HB, Tong JY, Zhu S, et al. m⁶A mRNA methylation controls T cell homeostasis by targeting the IL–7/STAT5/SOCS pathways. Nature, 2017,548(7667):338–342.

[39] Li LJ, Chen JC, Wang ZY, et al. NECA alleviates inflammatory responses in diabetic retinopathy through dendritic cell toll–like receptor signaling pathway. Front Immunol, 2024,15:1415004.

[40] Wang HM, Hu X, Huang MY, et al. Mettl3–mediated mRNA m6A methylation promotes dendritic cell activation. Nat Commun, 2019, 10:1898.

[41] Kinuthia UM, Wolf A, Langmann T. Microglia and inflammatory responses in diabetic retinopathy. Front Immunol, 2020,11:564077.

[42] Kang QZ, Yang CX. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. Redox Biol, 2020,37:101799.

[43] He W, Tang PL, Lv HB. Targeting oxidative stress in diabetic retinopathy: mechanisms, pathology, and novel treatment approaches. Front Immunol, 2025,16:1571576.

[44] Wilkinson E, Cui YH, He YY. Context–dependent roles of RNA

modifications in stress responses and diseases. Int J Mol Sci, 2021, 22(4):1949.

[45] Shi YL, Fan SQ, Wu MG, et al. YTHDF1 links hypoxia adaptation and non–small cell lung cancer progression. Nat Commun, 2019,10(1):4892.

[46] Xu ZH, Wei YH, Gong JS, et al. NRF2 plays a protective role in diabetic retinopathy in mice. Diabetologia, 2014,57(1):204–213.

[47] Milluzzo A, Maugeri A, Barchitta M, et al. Epigenetic mechanisms in type 2 diabetes retinopathy: a systematic review. Int J Mol Sci, 2021, 22(19):10502.

[48] Chen Y, Lin Y, Shu YQ, et al. Interaction between N⁶–methyladenosine (m6A) modification and noncoding RNAs in cancer. Mol Cancer, 2020,19(1):94.

[49] Wang MC, Li QY, Jin MQ, et al. Noncoding RNAs are promising therapeutic targets for diabetic retinopathy: an updated review (2017–2022). Biomolecules, 2022,12(12):1774.

[50] Chi FW, Cao Y, Chen YH. Analysis and validation of circRNA–miRNA network in regulating m⁶A RNA methylation modulators reveals CircMAP2K4/miR–139–5p/YTHDF1 axis involving the proliferation of hepatocellular carcinoma. Front Oncol, 2021,11:560506.

[51] Ranganathan K, Sivasankar V. microRNAs – biology and clinical applications. J Oral Maxillofac Pathol, 2014,18(2):229.

[52] Luo QY, Bhamidipalli SS, Eckert GJ, et al. Hypermethylation of miRNA–17–92 cluster in peripheral blood mononuclear cells in diabetic retinopathy. Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev, 2022,16(2):102390.

[53] Liu ST, Xiang DY. New understandings of the genetic regulatory relationship between non–coding RNAs and m⁶A modification. Front Genet, 2023,14:1270983.

[54] Cao X, Song Y, Huang LL, et al. m⁶A transferase METTL3 regulates endothelial–mesenchymal transition in diabetic retinopathy *via* lncRNA SNHG7/KHSRP/MKL1 axis. Genomics, 2022, 114(6):110498.

[55] Xu Q, Jia Y, Liu Y, et al. Novel insights into the N⁶–methyladenosine modification on circRNA in cancer. Front Oncol, 2025, 15:1554888.

[56] Yang Y, Fan XJ, Mao MW, et al. Extensive translation of circular RNAs driven by N⁶–methyladenosine. Cell Res, 2017,27(5):626–641.

[57] Zhang SJ, Chen X, Li CP, et al. Identification and characterization of circular RNAs as a new class of putative biomarkers in diabetes retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017,58(14):6500.

[58] Zou J, Liu KC, Wang WP, et al. Circular RNA COL1A2 promotes angiogenesis *via* regulating miR–29b/VEGF axis in diabetic retinopathy. Life Sci, 2020,256:117888.

[59] Wu ZM, Liu B, Ma Y, et al. Discovery and validation of hsa_circ_0001953 as a potential biomarker for proliferative diabetic retinopathy in human blood. Acta Ophthalmol, 2021,99(3):306–313.

[60] Yu SM, Li CS, Lu XX, et al. The m⁶A–ncRNAs axis in diabetes complications: novel mechanism and therapeutic potential. Front Endocrinol, 2024,15:1426380.