综　述

DOI: 10.11724/jdmu.2026.03.08

STM2457 靶向 METTL3 的抗肿瘤作用机制及临床应用进展

吕欣慧[1]，王佳琳[1]，王　喆[2]，梁珊珊[1]，王若雨[1,2]

（1. 辽宁省乳腺及消化肿瘤分子标志物高通量筛选及靶向药物转化重点实验室，辽宁 大连 116001；2. 大连大学附属中山医院 肿瘤中心，辽宁 大连 116001）

［摘要］ N^6-甲基腺苷（m^6A）甲基化修饰作为 RNA 层面的关键表观遗传调控方式，在肿瘤的发生、进展、侵袭及免疫逃逸过程中具有重要作用。甲基转移酶样蛋白 3（METTL3）是 m^6A 甲基转移复合物的核心催化亚基，其异常激活被认为是多种恶性肿瘤发生的驱动因素。近年来，随着高选择性小分子抑制剂 STM2457 及临床候选药物 STC-15 的研发，靶向 METTL3 的抗肿瘤研究实现了从基础机制探索到临床转化的突破。本综述系统总结了 STM2457 的药物结构、作用机制、联合治疗策略及临床试验研究进展。

［关键词］ STM2457；METTL3；N^6-甲基腺苷修饰；表观遗传；靶向治疗

［中图分类号］ R730.53　［文献标志码］ A　文章编号：1671-7295(2026)03-0245-07

METTL3 inhibitor STM2457: antitumor mechanisms and clinical application progress

LYU Xinhui[1], WANG Jialin[1], WANG Zhe[2], LIANG Shanshan[1], WANG Ruoyu[1,2]

(1. *Liaoning Province Key Laboratory for High-Throughput Screening of Molecular Markers for Breast and Digestive Tumors and Targeted Drug Translation, Dalian* 116001, *China*; 2. *Cancer Center, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian* 116001, *China*)

［**Abstract**］ N^6-methyladenosine (m^6A) methylation modification is a crucial epigenetic regulatory mechanism at the RNA level, playing an important role in tumorigenesis, progression, and immune evasion. Methyltransferase-like protein 3 (METTL3) is the core catalytic subunit of the m^6A methyltransferase complex, and its aberrant activation is considered a driving factor in the development of various malignant tumors. In recent years, with the development of highly selective inhibitors such as STM2457 and the clinical candidate drug STC-15, antitumor research targeting METTL3 has achieved breakthrough from basic mechanism exploration to clinical translation. This review comprehensively elaborates on the molecular structure, functional mechanism, combination therapy regimens, and clinical trial progress of the METTL3 inhibitor STM2457.

［**Keywords**］ STM2457; METTL3; N^6-methyladenosine; epigenetics; targeted therapy

表观遗传调控异常是肿瘤发生发展的关键驱动因素，主要涉及 DNA 甲基化、组蛋白修饰和 RNA 修饰[1]。其中，RNA N^6-甲基腺苷（N^6-methyladenosine，m^6A）修饰是真核生物 mRNA 上最常见的共价修饰，约占总腺苷残基的 0.1%～0.5%[2]。该修饰由一组“写入器”（甲基转移酶）、“读取器”（m^6A 结合蛋白）和“擦除器”（去甲基化酶）共同调控。近期研究表明，METTL3 介导的 m^6A 写入功能在多种癌症中广泛失调，包括急性髓系白血病（acute myeloid leukemia，AML）和非小细胞肺癌（non-small cell lung cancer，

基金项目：国家自然科学基金项目（82172822）；辽宁省国际科技合作项目（2024JH2/101900006）；辽宁省科学技术计划-联合计划-关键技术攻关项目（2024JH2/102600067）；大连大学交叉学科发展项目（DLUXK-2025-FX-001）

第一作者简介：吕欣慧（2001—），女，硕士研究生。E-mail: lv_xinhuiwork@163.com

通信作者：王若雨，主任医师。E-mail: wangruoyu1963@163.com

NSCLC)等。对关键癌基因或抑癌基因的 RNA 分子进行异常修饰,促进了肿瘤恶性表型的形成与发展[3-6]。

METTL3-METTL14 复合体是 m^{6}A 修饰调控的核心,其中 METTL3 为催化核心,负责甲基转移;METTL14 为辅助亚基,稳定结构并增强活性。研究表明,METTL3 在 AML、NSCLC、肝细胞癌等多种肿瘤中高表达,通过对关键基因进行 m^{6}A 修饰,促进肿瘤细胞恶性增殖与侵袭转移。2017 年 Barbieri 团队首次证实 METTL3 是 AML 的关键驱动因子,敲除后可抑制 AML 患者肿瘤细胞增殖并阻滞疾病进展,为靶向 METTL3 药物研发奠定了理论基础[7]。2021 年首个高选择性 METTL3 抑制剂 STM2457 问世,突破了靶向 RNA 修饰酶的技术瓶颈,标志着该领域从理论研究迈入临床前验证阶段[8]。本文系统综述 STM2457 的发现、结构优化、作用机制、抗肿瘤效应及临床转化进展,并与其他 METTL3 抑制剂进行比较,探讨其在精准医疗中的应用前景与核心挑战。

1 STM2457 的发现与结构优化

1.1 先导化合物的发现

STM2457 是由英国 Storm Therapeutics 公司与剑桥大学合作开发的首个靶向 METTL3 的小分子抑制剂。STM2457 的发现基于对约 25 万个化合物进行高通量筛选,筛选体系采用了 METTL3/METTL14 异源二聚体复合物的体外甲基转移酶活性抑制检测,通过对初步先导化合物进行结构解析和药物化学优化,最终获得高活性化合物 STM2457。STM2457 抑制活性较起始化合物提升了约 1 400 倍,成为全球首个被公开报道的特异性 METTL3 小分子抑制剂[8]。

1.2 分子结构特征

STM2457(分子式:$C_{25}H_{28}N_6O_2$)核心骨架为平面性的 4-氧代-4H-吡啶并[1, 2-a]嘧啶酮(图 1)。该刚性骨架为化合物与靶蛋白的特异性结合提供了结构基础,其高效的抑制活性主要依赖三个关键药效团的协同作用:(1)7-氮杂吲哚基团作为疏水性片段,特异性占据 METTL3 的 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)结合口袋;(2)磺酰胺连接基团与蛋白残基形成氢键网络,赋予分子高亲和力和选择性;(3)末端氯代苯环通过调节

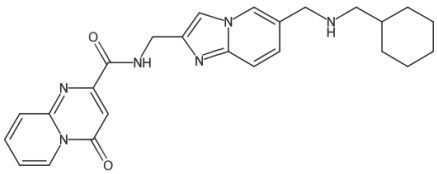


图 1 STM2457 的化学结构示意图[8]

Fig. 1 Schematic chemical structure of STM2457[8]

脂水分配系数和空间构象,进一步优化化合物的成药性和结合效能。

1.3 结合模式与作用机制

METTL3 的催化活性依赖辅因子 SAM 作为甲基供体。STM2457 通过模拟 SAM 分子中腺嘌呤部分的空间构象与电荷分布特征,实现与 METTL3 的特异性结合。具体而言,STM2457 可竞争性结合至 METTL3 的 SAM 口袋,通过与口袋内关键氨基酸残基形成氢键及范德华相互作用稳定结合,从而阻断内源性 SAM 与 METTL3 的结合,最终抑制 METTL3 对 RNA 底物的甲基转移活性,阻断其介导的 m^{6}A 修饰。基于 SAM 模拟物的设计策略,赋予 STM2457 高效的靶向抑制活性及良好的靶标选择性[9]。

2 STM2457 的抗肿瘤调控机制

既往研究显示,METTL3 在多种恶性肿瘤中异常高表达,包括肺癌、肝细胞癌、AML 及食管鳞状细胞癌等,其表达水平与肿瘤细胞增殖、侵袭能力及患者预后密切相关,故被认为是潜在的抗肿瘤治疗靶点[4, 10-12]。干预 METTL3 介导的 RNA 修饰状态可影响肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)中的信号通路,调控肿瘤细胞恶性转化过程。STM2457 作为靶向 METTL3 的抑制剂,主要通过抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞周期阻滞、阻止肿瘤转移与侵袭,以及重塑 TIME 等方式发挥抗肿瘤作用。见图 2。

2.1 抑制细胞增殖

细胞增殖失控是肿瘤发展的核心特征之一。STM2457 可逆转 METTL3 介导的促增殖效应,诱导细胞周期停滞并促进细胞凋亡。已有体内外实验研究证实,STM2457 可显著抑制肺癌细胞的增殖活性及糖酵解代谢过程,延缓肿瘤生长[13-15]。在肝细胞癌中,STM2457 通过下调 m^{6}A“阅读器”YTHDF1,抑制下游 EIF3C 的表达,最终阻断 DNA 复制,抑制细胞增殖[16];在前列腺癌中,STM2457 能够有效降低由 EZH2 驱动的 m^{6}A 修饰异常升高,阻断 EZH2-FOXA1-YTHDF1-METTL14/WTAP 促癌信号轴的下游传导,从而在体内外模型中抑制肿瘤的生长[17]。而在食管鳞癌中,STM2457 表现出双重抗肿瘤机制:一方面,显著下调谷氨酰胺代谢通路的关键蛋白,包括谷氨酰胺转运体、谷氨酰胺酶和谷氨酸脱氢酶,破坏肿瘤细胞内依赖谷氨酰胺的能量代谢和生物合成网络;另一方面,通过阻滞细胞周期进程,诱导细胞凋亡,从而抑制肿瘤细胞的持续增殖[18]。此外,有研究者在 AML 患者来源异种移植(patient-derived xenograft, PDX)小鼠模型中发现,经过 STM2457 治疗可显著抑制 AML 细

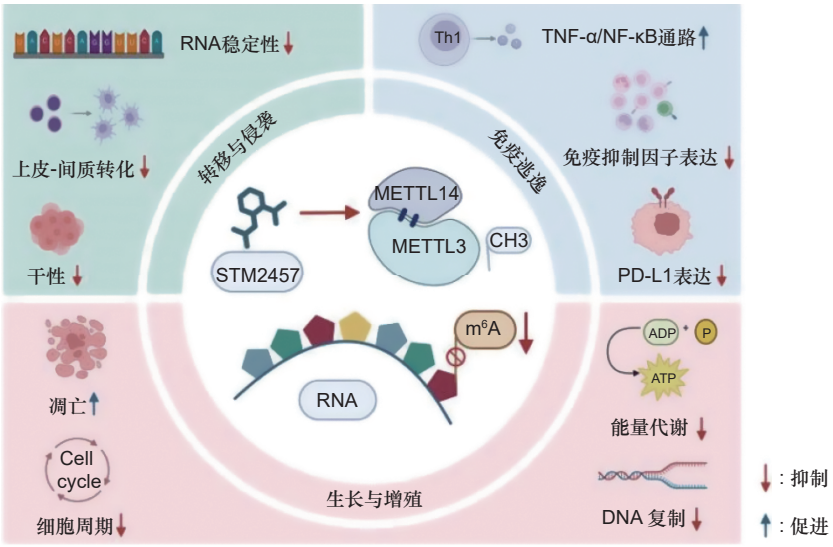


图 2　STM2457 抗肿瘤作用机制示意图

Fig. 2　Schematic diagram of the antitumor mechanism of STM2457

胞增殖和肿瘤负荷，部分小鼠中甚至可观察到肿瘤完全消退，且在有效治疗剂量下，STM2457 未引起明显的毒性反应，表现出良好的耐受性，这为其在 AML 临床转化中的应用提供了坚实的临床前证据[19-21]。

2.2　抑制肿瘤细胞转移

肿瘤的转移与侵袭是影响恶性肿瘤患者远期生存率的重要因素。STM2457 可通过干预 m^6A 修饰，影响肿瘤干细胞特性、上皮-间质转化（EMT）及多种转移相关通路，从而表现出较好的抗侵袭和抗转移潜力。Zhao 等[6] 研究显示，STM2457 可显著下调肺癌细胞及小鼠皮下移植瘤模型中 SOX2、Wnt 等肿瘤干细胞标志基因的表达，提示 STM2457 可通过削弱肺癌细胞的自我更新能力，降低肿瘤复发与转移风险。在此基础上，Shan 等[22] 进一步研究发现，STM2457 还能逆转 EMT 的相关表型，显著抑制肺癌细胞的迁移和侵袭能力。在消化系统肿瘤中，STM2457 同样显示出抗转移作用，可降低 ZBTB7A mRNA 的 m^6A 修饰水平，从而抑制结直肠癌细胞迁移能力，明显减少小鼠肝转移模型中的转移灶数量[23]。此外，Meng 等[24] 发现，STM2457 还可显著降低 MYC 表达，从而抑制结直肠癌肿瘤细胞侵袭、迁移等恶性生物学行为。在胰腺癌中，STM2457 则通过降低长链非编码 RNA（lncRNA）BANCR 的 m^6A 修饰水平，削弱其介导的促迁移和免疫抑制效应，进而改善 TIME，最终抑制肿瘤侵袭与转移[25]。

2.3　增强免疫反应

随着肿瘤进展，TIME 常转变为免疫抑制状态，促进肿瘤免疫逃逸。STM2457 被证实可通过多种机制改善 TIME、增强抗肿瘤免疫应答，在免疫治疗增敏方面具有潜在价值。在肝细胞癌中，STM2457 通过抑制 METTL3-HNRNPC 轴，降低 PD-L1 的 m^6A 修饰，从而促进 TIME 中免疫细胞的浸润，增强 $CD8^+$ T 细胞、$CD3^+$ T 细胞和 $CD4^+$ T 细胞等免疫细胞对肿瘤的杀伤作用[26]。在恶性黑色素瘤中，STM2457 可通过靶向 METTL3 调控 lncRNA 的 m^6A 修饰和表达，重塑 TIME，增强肿瘤细胞的免疫原性，减少 $CD8^+$ T 细胞的耗竭并增强其细胞毒性，从而有效逆转免疫逃逸[27]。此外，STM2457 可促进髓源性抑制细胞向成熟巨噬细胞及树突状细胞分化，减少免疫抑制细胞在 TIME 中的浸润，同时增强 $CD8^+$ T 细胞的浸润与活性，进而抑制结直肠癌转移并增强抗肿瘤免疫效应[28]。在膀胱癌 PDX 模型中，STM2457 处理同样可显著增强 $CD8^+$ T 细胞在 TIME 中的浸润与活性，抑制肿瘤发展[29]。

3　STM2457 联合治疗策略的探索

在肿瘤治疗中，单一靶向药物易因肿瘤细胞通过多种机制获得耐药性而难以实现持久疗效。近期研究表明，高选择性 METTL3 抑制剂 STM2457 与化疗药物及免疫检查点抑制剂的联合应用已显示出良好的协同抗肿瘤效果，且对正常组织未表现出明显的毒副作用，具有较宽的治疗窗口，为克服肿瘤耐药提供了新方向。

3.1　联合化疗药物

STM2457 可通过增强肿瘤细胞的 DNA 损伤反应（DNA damage response, DDR），显著抑制其 DNA 修复能力，从而提高化疗敏感性。在食管鳞状细胞癌细胞中，STM2457 与紫杉醇联合应用可显著上调 DDR 相关蛋白 ATM、p-ATM 及 γ-H2AX 的表达，从而进一步增强紫杉醇诱导的 DDR，且这种协同作用呈明显的

剂量依赖性[30]。类似地, 在 NSCLC 细胞中, STM2457 联合卡铂、紫杉醇或吉西他滨可显著促进 γ-H2AX 积累, 进而诱导细胞周期阻滞并促进细胞死亡[31-32]。此外, 有研究发现, STM2457 与顺铂联用能够有效清除 $OV6^+$ 肺肿瘤干细胞群体, 有效逆转肿瘤化疗耐药[6]。基于肝细胞癌体内外模型, STM2457 与奥沙利铂联合干预具有良好的协同抗肿瘤作用, 可抑制肿瘤生长及转移, 且无明显毒性, 提示该联合方案可能成为克服肝癌化疗耐药的新策略[33]。

3.2 联合免疫抑制剂

STM2457 还可通过多种机制改善 TIME、增强抗肿瘤免疫应答, 具有作为免疫治疗增敏策略的潜在价值。如在 NSCLC 中, STM2457 与 PD-1 抑制剂联用可显著抑制肿瘤生长, 缩小肿瘤体积并降低肿瘤重量, 同时促进瘤内 $CD8^+$ T 细胞浸润[34]。在 VISTA 人源化小鼠模型及原位移植瘤模型中, STM2457 联合抗 PD-1 抗体同样可显著促进肿瘤内 $CD8^+$ T 细胞的浸润, 上调干扰素(IFN)-γ 表达, 并降低 Treg 细胞比例, 从而增强机体的抗肿瘤免疫反应, 该联合方案不仅能够有效抑制肿瘤生长, 还可显著延长生存期, 在部分模型中甚至可观察到肿瘤完全消退[35]。此外, 在肝细胞癌体内研究模型中, STM2457 与抗 PD-1 治疗联用同样展现出明显的协同效应。与单药治疗相比, 联合治疗组中 IFN-γ^+ 及 $GZMB^+$ $CD8^+$ T 细胞数量明显增加, 提示 STM2457 能够通过改善 TIME, 增强免疫治疗应答[36]。在胃癌研究中, STM2457 通过抑制胃癌细胞中 MYC 和 BRD4 的 m^6A 修饰水平, 进一步下调 PD-L1 的转录表达, 从而增强肿瘤细胞对免疫治疗的敏感性。体内与体外实验均证实, STM2457 与抗 PD-L1 抗体联合治疗具有明显的抑瘤效果[37]。

4 STM2457 相关药物临床试验进展

虽然 STM2457 仍处于临床前研究阶段, 但基于该化合物开展的机制研究与结构优化, 为后续药物 STC-15 的开发奠定了基础。Storm Therapeutics 与 AstraZeneca 公司于 2020 年确定 STC-15 为临床候选药物, 并于 2022 年 11 月启动首次人体临床试验, STC-15 由此成为首个进入该阶段的 METTL3 抑制剂。2024 年癌症免疫治疗学会(SITC)年会上公布的初步结果显示, STC-15 在安全性、抗肿瘤活性及免疫调控方面具有显著潜力。

一项纳入 42 例晚期实体瘤患者的 Ⅰ 期临床试验(NCT05584111)结果显示, STC-15 具有广谱抗肿瘤活性, 在所有剂量组(60～200 mg, 每周 3 次)中均有患者被观察到肿瘤体积缩小。在 27 例可评估疗效的患者中, 客观缓解率(objective response rate, ORR)达 11%, 疾病控制率(disease control rate, DCR)为 63%, 疗效覆盖黑色素瘤、子宫内膜癌、NSCLC 等 12 种肿瘤类型。其中, 200 mg 剂量组的疗效最为显著: 1 例 NSCLC 患者经 9 个月治疗后肿瘤体积缩小 42%; 在恶性黑色素瘤患者中, DCR 达 75%。机制研究进一步证实, 200 mg 每周 3 次剂量组可通过促进 TIME 中 M1 型巨噬细胞浸润, 上调 IFN 信号通路相关基因(如 IFIT1、OAS1)的表达, 增强机体抗肿瘤免疫反应[38-41]。

临床前研究表明, STC-15 与 PD-1 抑制剂联合使用时, 可显著增强免疫反应, 使小鼠肿瘤体积缩小 68%, 且在 KRAS 突变型肿瘤模型中疗效尤为突出[42]。基于上述前期数据, STC-15 联合免疫检查点抑制剂特瑞普利单抗的 Ⅰb/Ⅱ 期临床试验(NCT06975293)已于 2025 年 5 月在多个肿瘤中心正式启动。同年 12 月, 一项旨在评估两种口服 STC-15 制剂的相对生物利用度及其药代动力学特征的 Ⅰ 期临床试验(ISRCTN56605614)也已启动, 目前尚未发布结果, 可以在 ClinicalTrials.gov 网站查询进度, 部分最新数据可能通过后续会议报道或正式论文形式更新。

STC-15 的抗肿瘤效应通过“去甲基化-免疫激活”的双重机制实现: 一方面, 抑制 METTL3 活性可降低相关 RNA 的 m^6A 修饰水平, 启动先天性免疫应答并促进 IFN 分泌; 另一方面, 促进 TIME 中免疫细胞的浸润。值得注意的是, 在 PD-L1 阴性患者中, STC-15 依然能实现 18% 的肿瘤体积缩小, 显示出其克服免疫治疗耐药的潜力, 为免疫治疗难治性肿瘤患者提供了新的治疗选择。

5 其他靶向 METTL3 抑制剂

METTL3 作为 m^6A 甲基转移酶复合物的催化核心, 其活性抑制已成为 RNA 表观修饰药物开发的重要方向。根据化学结构及作用机制, METTL3 抑制剂主要分为核苷类与非核苷类。此外, 一些天然化合物也表现出潜在的 METTL3 抑制活性, 为药物研发提供了多元化思路。

5.1 核苷类 METTL3 抑制剂

核苷类 METTL3 抑制剂的研发始于腺苷分子, 腺苷是以 SAM 为结构基础的竞争性 METTL3 抑制剂(IC_{50}=495 μmol/L)[43]。后续研究通过结构修饰获得一系列腺苷类似物, 其抑制活性较母体化合物有所提升。然而, 与非核苷类 METTL3 抑制剂 STM2457 相比, 核苷类抑制剂普遍存在细胞通透性差、代谢稳定性不足以及靶标选择性较低等问题, 限制了其临床转化潜力。

5.2 非核苷类 METTL3 抑制剂

为克服核苷类抑制剂的局限性，近年来的研究重点逐渐转向非核苷类 METTL3 抑制剂。STM2457 是其中之一。在对 STM2457 的活性进行改良优化的基础上，有研究团队设计了另一非核苷类化合物 UZH2（IC_{50}=5 nmol/L），也表现出良好的药代动力学特征，UZH 系列化合物在设计中平衡了极性与疏水性，从而在体外具有更佳的代谢稳定性，但目前 UZH 系列主要停留在体外研究阶段，缺乏系统的动物实验及抗肿瘤疗效验证[44-45]。此外，有研究者还报道了首个 METTL3 变构抑制剂 CBIBD（IC_{50}=17.3 μmol/L），它是通过改变 METTL3-METTL14 复合物的构象来发挥抗肿瘤作用，这种机制具有更高的选择性，有望减少药物相关的不良反应[46]。但 CBIBD 目前缺乏充分的体内安全性与药效学数据，需进一步验证其临床转化潜力。

非核苷骨架和变构调控为解决核苷类抑制剂的固有局限（如选择性差、代谢不稳定）提供了新路径，但目前除 STM2457 外，对其他化合物的整体研究仍处于早期阶段，缺乏系统的体内药效、药代及安全性等数据，离临床转化尚有一定距离。

5.3 天然来源的 METTL3 抑制剂

近年来，多种天然化合物因其能够调控 METTL3 的活性或表达而受到关注。目前研究最为深入的是槲皮素，它是一种广泛存在于水果和蔬菜中的黄酮类化合物[47]。研究显示，槲皮素能竞争性结合 METTL3 的 SAM 结合口袋的腺苷部分，进而抑制胰腺癌中甲基转移酶活性（IC_{50}=2.73 μmol/L）[48]。其次是黄连碱，一种来源于毛茛科、罂粟科植物的天然生物碱。在乳腺癌研究中，黄连碱被发现可通过影响下游 FGF7 mRNA 的稳定性，抑制细胞增殖、侵袭和迁移并诱导凋亡，但其对 METTL3 的直接作用靶点及抑制机制尚待阐明[49]。此外，20（S）-人参皂苷 Rh2（来源于人参）在急性早幼粒细胞白血病 PDX 模型中被证实可通过下调乳酸化修饰水平，直接抑制 METTL3 的甲基转移酶活性，从而发挥抗肿瘤作用[50]。

然而，与 STM2457 相比，目前对这些天然化合物的研究大多仍处于细胞或动物水平，样本量有限且缺乏系统性验证。虽然天然来源抑制剂具有来源广泛、毒性相对较低等优势，但普遍存在靶向特异性不足、药效较弱及作用机制不明确等问题，未来更可能用于联合治疗或辅助干预，而非作为单一靶向药物。

6 小结与展望

近年来，围绕 m^6A 修饰的 RNA 表观遗传调控研究已逐渐进入以 METTL3 为核心靶点的药物开发与临床应用阶段。以 STM2457 为代表的高选择性 METTL3 抑制剂的出现，标志着肿瘤靶向治疗迈入全新阶段，实现了从经典 DNA、蛋白质靶点向 RNA 修饰领域的跨越。现有研究表明，STM2457 通过下调 METTL3，可抑制肿瘤细胞增殖和转移能力，同时调节 TIME，抑制 PD-L1 表达、促进免疫细胞成熟及 $CD8^+$ T 细胞浸润，重塑抗肿瘤免疫状态，为与免疫检查点抑制剂联合治疗提供了明确的生物学依据。

尽管 METTL3 抑制剂在肿瘤治疗中前景广阔，其临床转化仍面临三方面主要挑战：首先，需基于 m^6A 通路及肿瘤免疫特征建立精准的生物标志物体系，实现药物与肿瘤类型的精准匹配，提升疗效；其次，需深入解析 METTL3 抑制剂的耐药机制，并探索合理的联合用药策略；最后，尽管 METTL3 抑制剂 STC-15 在多中心临床试验中表现出良好安全性与初步疗效，但由于样本量有限且随访时间较短，仍需开展大规模的临床研究，以获得更充分的循证医学证据。

未来研究应着重优化 METTL3 抑制剂的药效与安全性，同时围绕上述挑战展开探索。在联合治疗方面，METTL3 抑制剂与新型治疗手段（如溶瘤病毒治疗、细胞治疗）的协同应用，是当前研究的前沿方向，有望显著增强治疗效果。若能进一步结合肿瘤免疫学和 RNA 表观遗传学的进展，则可推动 METTL3 靶向药物向个体化、精准化治疗转化，为晚期或免疫难治性肿瘤患者提供新的治疗策略。

参考文献：

[1] Shen CQ, Xuan BQ, Yan TT, et al. m6A-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 72. DOI: 10.1186/s12943-020-01190-w.

[2] Gray KA, Yates B, Seal RL, et al. Genenames. org: the HGNC resources in 2015[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(D1): D1079-D1085. DOI: 10.1093/nar/gku1071.

[3] Sun YC, Gong WP, Zhang S. METTL3 promotes colorectal cancer progression through activating JAK1/STAT3 signaling pathway[J]. Cell Death Dis, 2023, 14: 765. DOI: 10.1038/s41419-023-06287-w.

[4] Vu LP, Pickering BF, Cheng YM, et al. The N6-methyladenosine (m6A)-forming enzyme METTL3 controls myeloid differentiation of normal hematopoietic and leukemia cells[J]. Nat Med, 2017, 23(11): 1369-1376. DOI: 10.1038/nm.4416.

[5] Xiao H, Zhao R, Meng WY, et al. Effects and translatomics characteristics of a small-molecule inhibitor of METTL3 against non-small cell lung cancer[J]. J Pharm Anal, 2023, 13(6): 625-639. DOI: 10.1016/j.jpha.2023.04.009.

[6] Zhao Y, Zhang L, Xia L, et al. A METTL3-NFE2L3 axis mediates tumor stemness and progression in lung adenocarcinoma [J]. Sci Adv, 2025, 11(16): eadt7682. DOI: 10.1126/sciadv.adt7682.

[7] Barbieri I, Tzelepis K, Pandolfini L, et al. Promoter-bound METTL3 maintains myeloid leukaemia by m6A-dependent translation control[J]. Nature, 2017, 552(7683): 126-131. DOI: 10.1038/nature24678.

[8] Dolbois A, Bedi RK, Bochenkova E, et al. 1, 4, 9-triazaspiro [5.5] undecan-2-one derivatives as potent and selective METTL3 inhibitors[J]. J Med Chem, 2021, 64(17): 12738-12760.

[9] Li Y, Xia LJ, Tan KF, et al. N6-Methyladenosine co-transcriptionally directs the demethylation of histone H3K9me2[J]. Nat Genet, 2020, 52(9): 870-877. DOI: 10.1038/s41588-020-0677-3.

[10] Chen MN, Wei L, Law CT, et al. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of $SOCS_2$[J]. Hepatology, 2018, 67(6): 2254-2270. DOI: 10.1002/hep.29683.

[11] Lin SB, Choe J, Du P, et al. The m6A methyltransferase METTL3 promotes translation in human cancer cells[J]. Mol Cell, 2016, 62(3): 335-345. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.03.021.

[12] Wang W, Shao F, Yang XY, et al. METTL3 promotes tumour development by decreasing APC expression mediated by APC mRNA N6-methyladenosine-dependent YTHDF binding[J]. Nat Commun, 2021, 12: 3803. DOI: 10.1038/s41467-021-23501-5.

[13] 王安祺. METTL3 调控 SRPK1 的 m6A 甲基化修饰介导有氧糖酵解促进肺腺癌细胞增殖的机制研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2023.

[14] Chen X, Wang MM, Wang HR, et al. METTL3 inhibitor suppresses the progression of prostate cancer *via* IGFBP3/AKT pathway and synergizes with PARP inhibitor[J]. Biomed Pharmacother, 2024, 179: 117366. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117366.

[15] Yu Y, Hai YN, Zhou HF, et al. METTL3 inhibition suppresses cell growth and survival in colorectal cancer *via* ASNS downregulation[J]. J Cancer, 2024, 15(15): 4853-4865. DOI: 10.7150/jca.96760.

[16] 庄家敏, 赵培培, 杨媛媛, 等. STM2457 经 YTHDF1/EIF3C 抑制 Huh-7 肝癌细胞增殖 [J]. 华夏医学, 2025, 38(1): 22-27. DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2025-01-004.

[17] Yi Y, Fry J, Yum C, et al. EZH2 crosstalk with RNA methylation promotes prostate cancer progression through modulation of m6A autoregulation pathway[J]. J Clin Investig, 2026, 136(2): e195840. DOI: 10.1172/jci195840.

[18] 高川力, 周锡, 邹江, 等. 甲基化转移酶 3 对食管癌细胞增殖、迁移及谷氨酰胺代谢的影响 [J]. 中国生物制品学杂志, 2024, 37(5): 544-553,558. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.004223.

[19] Jiao CQ, Hu C, Sun MH, et al. Targeting METTL3 mitigates venetoclax resistance *via* proteasome-mediated modulation of MCL1 in acute myeloid leukemia[J]. Cell Death Dis, 2025, 16: 233. DOI: 10.1038/s41419-025-07560-w.

[20] Wu X, Ye W, Gong YP. The role of RNA methyltransferase METTL3 in normal and malignant hematopoiesis[J]. Front Oncol, 2022, 12: 873903. DOI: 10.3389/fonc.2022.873903.

[21] Yankova E, Blackaby W, Albertella M, et al. Small-molecule inhibition of METTL3 as a strategy against myeloid leukaemia[J]. Nature, 2021, 593(7860): 597-601. DOI: 10.1038/s41586-021-03536-w.

[22] Shan GS, Wang WR, Li XQ, et al. Epigenetic-targeted biomimetic nanomedicine modulates epithelial mesenchymal transition to enhance chemosensitivity in heterogeneous tumors[J]. Biomaterials, 2026, 324: 123529. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2025.123529.

[23] 刘博琛. ZBTB7A m6A 修饰在结直肠癌肝转移中作用及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2024.

[24] Meng HN, Jalal M, Wang H, et al. 17-AAG promotes the degradation of HSP90 client METTL3 to suppress MYC RNA m6A modification and expression in colorectal cancer[J]. Int J Biol Macromol, 2026, 337: 149421. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.149421.

[25] Hao SL, Sun HT, Sun H, et al. STM2457 inhibits the invasion and metastasis of pancreatic cancer by down-regulating BRAF-activated noncoding RNA N6-methyladenosine modification [J]. Curr Issues Mol Biol, 2023, 45(11): 8852-8863. DOI: 10.3390/cimb45110555.

[26] 吴荣寿. METTL3 介导 RNA 甲基化修饰调控 PD-L1 表达促进肝癌免疫逃逸的机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2024.

[27] Wu KX, Li S, Hong GL, et al. Targeting METTL3 as a checkpoint to enhance T cells for tumour immunotherapy[J]. Clin Transl Med, 2024, 14(11): e70089. DOI: 10.1002/ctm2.70089.

[28] 李敏. Mettl3/Ythdf2 介导的 Egr1m6A 修饰在调控结直肠癌单核样髓源性抑制细胞分化中的作用机制研究 [D]. 镇江: 江苏大学, 2024.

[29] Tong YH, Chen ZQ, Wu J, et al. METTL3 promotes an immunosuppressive microenvironment in bladder cancer *via* m6A-dependent CXCL5/CCL5 regulation[J]. J Immunother Cancer, 2025, 13(4): e011108. DOI: 10.1136/jitc-2024-011108.

[30] Gao CL, Yang H, Cheng J, et al. STM2457 impairs the proliferation of esophageal squamous cell carcinoma by activating DNA damage response through ATM-Chk2 axis[J]. Med Oncol, 2025, 42(3): 82. DOI: 10.1007/s12032-025-02634-3.

[31] Jin XH, Lv YR, Bie FJ, et al. METTL3 confers oxaliplatin resistance through the activation of G6PD-enhanced pentose phosphate pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Cell Death Differ, 2025, 32(3): 466-479. DOI: 10.1038/s41418-024-01406-2.

[32] Xuan YF, Lu S, Ou YJ, et al. The combination of methionine adenosyltransferase 2A inhibitor and methyltransferase like 3

inhibitor promotes apoptosis of non-small cell lung cancer cells and produces synergistic anti-tumor activity[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2024, 716: 150011. DOI: 10.1016/j.bbrc.2024.150011.

[33] Zhang R, Chen P, Wang YB, et al. Targeting METTL3 enhances the chemosensitivity of non-small cell lung cancer cells by decreasing ABCC2 expression in an m^{6}A-YTHDF1-dependent manner[J]. Int J Biol Sci, 2024, 20(12): 4750-4766. DOI: 10.7150/ijbs.97425.

[34] 柏睿. APC 突变通过 METTL3-VISTA 信号轴介导结直肠癌免疫逃逸的机制研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2024.

[35] 赵荣. 靶向 METTL3 在 NSCLC 中增强免疫抑制剂抗肿瘤效应的机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2024.

[36] Li ZS, Zhang XY, Liu C, et al. Engineering a nano-drug delivery system to regulate m6A modification and enhance immunotherapy in gastric cancer[J]. Acta Biomater, 2025, 191: 412-427. DOI: 10.1016/j.actbio.2024.11.036.

[37] Pan YS, Chen HR, Zhang X, et al. METTL3 drives NAFLD-related hepatocellular carcinoma and is a therapeutic target for boosting immunotherapy[J]. Cell Rep Med, 2023, 4(8): 101144. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101144.

[38] Eleftheriou M, Russell J, Tzelepis K. Epitranscriptomic advances in normal and malignant hematopoiesis[J]. Leukemia, 2025, 39(12): 2848-2857. DOI: 10.1038/s41375-025-02765-6.

[39] Ofir-Rosenfeld Y, Vasiliauskaitė L, Saunders C, et al. 345 (PB125) STC-15, an oral small molecule inhibitor of the RNA methyltransferase METTL3, inhibits tumour growth through activation of anti-cancer immune responses associated with increased interferon signalling, and synergises with T cell checkpoint blockade[J]. Eur J Cancer, 2022, 174: S123. DOI: 10.1016/S0959-8049(22)01128-5.

[40] Tang HR, Zhang RJ. Small-molecule inhibitors targeting RNA m^{6}A modifiers for cancer therapeutics: latest advances and future perspectives[J]. J Med Chem, 2025, 68(17): 18114-18142. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.5c01570.

[41] Wu ZX, Smith AR, Qian ZJ, et al. Patent landscape of small molecule inhibitors of METTL3 (2020-present)[J]. Expert Opin Ther Pat, 2025, 35(3): 305-320. DOI: 10.1080/13543776.2024.2447056.

[42] Nejatie A, Yee SS, Jeter A, et al. The cancer glycocode as a family of diagnostic biomarkers, exemplified by tumor-associated gangliosides[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1261090. DOI: 10.3389/fonc.2023.1261090.

[43] Bedi RK, Huang DZ, Eberle SA, et al. Small-molecule inhibitors of METTL3, the major human epitranscriptomic writer[J]. ChemMedChem, 2020, 15(9): 744-748. DOI: 10.1002/cmdc.202000011.

[44] Brewer G. METTL3 inhibition enhances anti-tumour immunity[J]. Nat Rev Cancer, 2023, 23(10): 654. DOI: 10.1038/s41568-023-00621-2.

[45] Moroz-Omori EV, Huang DZ, Kumar Bedi R, et al. METTL3 inhibitors for epitranscriptomic modulation of cellular processes[J]. ChemMedChem, 2021, 16(19): 3035-3043. DOI: 10.1002/cmdc.202100291.

[46] Lee JH, Kim S, Jin MS, et al. Discovery of substituted indole derivatives as allosteric inhibitors of m6A-RNA methyltransferase, METTL3-14 complex[J]. Drug Dev Res, 2022, 83(3): 783-799. DOI: 10.1002/ddr.21910.

[47] Xia Y, Wang YD, Chen K, et al. Quercetin attenuated necroptosis and apoptosis caused by LPS-induced mitochondrial function dysfunction through the METTL3-mediated PTEN m6A methylation/PI3K/AKT signaling in broiler livers[J]. Phytomedicine, 2025, 139: 156551. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.156551.

[48] Du Y, Yuan YL, Xu L, et al. Discovery of METTL3 small molecule inhibitors by virtual screening of natural products[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 878135. DOI: 10.3389/fphar.2022.878135.

[49] Fu W, Liu LX, Tong SJ. Berberine inhibits the progression of breast cancer by regulating METTL3-mediated m6A modification of FGF7 mRNA[J]. Thorac Cancer, 2024, 15(17): 1357-1368. DOI: 10.1111/1759-7714.15321.

[50] Cheng SY, Chen LQ, Ying JH, et al. 20(S)-ginsenoside Rh2 ameliorates ATRA resistance in APL by modulating lactylation-driven METTL3[J]. J Ginseng Res, 2024, 48(3): 298-309. DOI: 10.1016/j.jgr.2023.12.003.

（收稿日期：2026-01-19；修回日期：2026-05-15）

责任编辑：李雅楠