DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20260104

m^6A修饰在女性生殖系统及相关疾病中的研究进展

张涵迪[1]，王晓宁[2]，张泽林[1]，周平[1]，李蓉[1]*

（1. 北京大学第三医院，北京 100191；
2. 首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学科，北京 100026）

【摘要】N6-甲基腺嘌呤（m^6A）修饰是真核生物mRNA中最常见的修饰之一，其动态可逆调控机制由甲基转移酶、去甲基化酶及m^6A识别蛋白共同介导。m^6A通过调控RNA的剪接、稳定性、翻译及降解等过程，在多种生理与病理过程中发挥关键作用。在女性生殖系统中，m^6A修饰广泛参与卵母细胞的发育成熟及胚胎早期发育过程，其调控失衡也与多种女性生殖系统相关疾病的发生密切相关。本文综述了m^6A修饰的分子调控机制，重点总结了其在女性生殖系统生理发育及相关疾病中的研究进展，并探讨当前研究中存在的不足与未来可能的研究方向，以期为深入理解女性生殖疾病的发病机制及探索潜在诊疗靶点提供理论参考。

【关键词】m^6A修饰；女性；生殖疾病；诊疗靶点

中图分类号：R711.7　　**文献标识码**：A　　**文章编号**：2096-8965（2026）01-0027-10

Research progress in m^6A modification in female reproductive system and related diseases

Zhang Handi[1], Wang Xiaoning[2], Zhang Zelin[1], Zhou Ping[1], Li Rong[1]*

(1. Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China;
2. Department of Human Reproductive Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China)

【**Abstract**】N6-methyladenosine (m^6A) is one of the most common modifications in eukaryotic mRNA, and its dynamic and reversible regulation is jointly mediated by methyltransferases, demethylases, and m^6A reader proteins. Studies have shown that m^6A plays critical roles in various physiological and pathological processes by regulating RNA splicing, stability, translation, and degradation. In the female reproductive system, m^6A modification is widely involved in oocyte maturation and early embryonic development, and its dysregulation is also closely associated with the occurrence of various female reproductive disorders. This review summarizes the molecular regulatory mechanisms of m^6A modification, with a focus on the research progress in its roles in the physiological development of the female reproductive system and related diseases. Furthermore, this review discusses the current research limitations and potential future research directions, aiming to provide a theoretical reference for a deeper understanding of the pathogenesis of female reproductive diseases and for the exploration of potential diagnostic and therapeutic targets.

【**Keywords**】m^6A modification; Female; Reproductive diseases; Diagnostic and therapeutic targets

收稿日期：2026-01-22；**修回日期**：2026-02-28

基金项目：国家重点研发计划项目（2025YFC2708000）

通信作者：李　蓉（1974-），女，北京人，主任医师，教授，博士研究生导师，主要从事女性生育力的评估、保护及子宫内膜容受性的研究，E-mail：roseli001@sina.com

0 引言

RNA中的化学修饰被认为是调节基因表达和蛋白质翻译的重要机制。RNA甲基化修饰包括N6-甲基腺嘌呤、N1-甲基腺苷、N6,2'-O-二甲基腺苷、5-甲基胞嘧啶、5-羟甲基胞嘧啶和7-甲基鸟嘌呤，其中m^{6}A是真核生物mRNA中最常见且最丰富的RNA甲基化修饰类型之一[1-2]。m^{6}A修饰是动态可逆的过程，主要由甲基转移酶、去甲基化酶和甲基化识别蛋白共同参与，这些酶在甲基化过程中催化腺苷第六位氮原子上甲基基团的添加与去除。此外，甲基化的RNA碱基位点需要特定酶识别，这些酶被称为甲基化识别蛋白，它们识别甲基化位点后，调控RNA的稳定性、翻译和可变剪接等[3]。

生殖系统相关疾病，如卵母细胞减数分裂异常、胚胎发育缺陷、多囊卵巢综合征、早发性卵巢功能不全、子宫内膜异位症和妇科肿瘤等，均以女性生育力降低为主要特征。研究[4-6]表明m^{6}A修饰在生殖系统发育中的关键作用。值得注意的是，m^{6}A相关蛋白在生殖器官，如卵巢和子宫中广泛表达并高度富集，调控卵母细胞减数分裂、颗粒细胞功能和子宫内膜容受性等过程。

m^{6}A修饰的探索已成为生命科学领域备受关注的研究方向之一。在血液、乳腺、皮肤等多种组织器官的疾病研究中备受瞩目[7-9]，但在生殖发育领域的研究仍存在明显空白。这一空白凸显了深入研究RNA甲基化修饰，尤其是m^{6}A修饰在生殖疾病中的重要性。在此背景下，本文系统梳理m^{6}A修饰调控生殖发育的关键线索，旨在促进相关研究并增强对其与生殖健康关系的相互理解。

1 m^{6}A修饰驱动RNA的调控机制

1.1 m^{6}A修饰调节机制

m^{6}A修饰位点在RNA上的添加由核心复合体催化，核心复合体由催化模块m^{6}A-甲基转移酶复合物（m^{6}A-METTL complex，MAC）和调控模块m^{6}A-甲基转移酶相关复合物（m^{6}A-METTL-Associated Complex，MACOM）组成。MAC是由甲基转移酶样蛋白3（Methyltransferase-Like 3，METTL3）与甲基转移酶样蛋白14（Methyltransferase-Like 14，METTL14）形成稳定的异源二聚体，其中只有METTL3具有催化活性；METTL14主要起辅助作用，可增强METTL3的催化效率并提高其与RNA的结合能力。MACOM由Wilms肿瘤1相关蛋白（Wilms Tumor 1-Associating Protein，WTAP）、Vir样m^{6}A相关甲基转移酶（Vir Like m^{6}A Methyltransferase Associated，VIRMA）、锌指含CCCH结构域蛋白13（Zinc Finger CCCH-Type Containing 13，ZC3H13）、Cbl原癌基因样蛋白1及RNA结合基序蛋白15/15B等组成，主要负责招募MAC并将其定位于相应RNA分子上[10]。除上述经典甲基转移酶复合体外，甲基转移酶样蛋白16、甲基转移酶样蛋白5与锌指含CCHC结构域蛋白4可不依赖MAC复合体，独立完成特定RNA底物的m^{6}A修饰[11-13]。m^{6}A修饰具有可逆性，其去除主要依赖于去甲基化酶脂肪和肥胖相关蛋白（Fat Mass and Obesity Associated，FTO）和AlkB同源蛋白5（AlkB Homolog 5，ALKBH5），从而维持m^{6}A修饰水平的动态平衡[14-15]。m^{6}A甲基化位点的识别依赖于特异性结合m^{6}A的识别蛋白，这些蛋白决定修饰后RNA的命运。经典成员包括YTH结构域家族蛋白、胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白（Insulin Like Growth Factor 2 mRNA-Binding Protein，IGF2BPs）、异质核核糖核蛋白、真核翻译起始因子3（eukaryotic Translation Initiation Factor 3，eIF3）和NF-κB激活蛋白[16-17]。通过这些识别蛋白的介导，m^{6}A修饰调控RNA剪接、出核、翻译和衰变等多种转录后过程[3]。

1.2 m^{6}A修饰调控RNA加工与核输出

m^{6}A甲基化位点在RNA上的修饰，通过改变RNA局部的二级结构，可暴露或遮蔽RNA结合基序，对RNA结合蛋白的招募或排斥施加双向控制，从而重塑转录后调控网络，驱动RNA代谢与细胞功能的重编程[18]。此外，通过RNA的加工调节，m^{6}A修饰以细胞类型和环境依赖性的方式塑造多样化的转录异构体。例如，m^{6}A可通过修饰小核RNA、干扰剪接体组装或竞争性招募/排斥剪接因子，调节可变剪接过程[19]。同时，m^{6}A修饰决定可变多聚腺苷酸化位点选择，促进核内初级微小RNA剪切成熟，并通过YTHDC1-核RNA输出因子1轴驱动信使RNA（messenger RNA，mRNA）出核，实现从剪接到输出的转录后调控[20]。

1.3 m^{6}A修饰调控RNA翻译

基因在转录生成相应mRNA后，需经翻译过程合成功能的蛋白质，而m^{6}A修饰可通过多重机制调节mRNA的翻译过程。一方面，YTHDF1能够募集eIF3，并将发生m^{6}A修饰的mRNA与核糖体结合，从而增强其翻译效率[21]；其次，METTL3作为m^{6}A修饰核心转移酶，其可与真核翻译起始因子3亚基h相互作用，进一步启动翻译过程[22]；此外，m^{6}A识别蛋白YTHDF3能够与转录本结合，并使转

录本与YTHDF1结合，进而促进相关mRNAs的翻译[23]。另一方面，eIF3还可以直接与转录本5'非翻译区中的m^{6}A甲基化位点结合，促进基因翻译[24]。值得注意的是，m^{6}A修饰还可以抑制mRNAs的翻译。脆性X信使核糖核蛋白1（Fragile X Messenger Ribonucleoprotein 1，FMR1）作为一种特殊的m^{6}A识别蛋白，能够以序列依赖性的方式结合m^{6}A修饰位点，阻碍核糖体转位，从而抑制翻译过程[25]。除此之外，m^{6}A修饰还可驱动环状RNA（Circular RNA，circRNA）的翻译[22]。

1.4 m^{6}A修饰调节RNA稳定性

衰变是mRNA代谢的最后一步。m^{6}A甲基化位点识别蛋白能够将相关RNA靶向到相应的蛋白降解机制，或通过与稳定蛋白竞争相应结合位点，进一步增加mRNA的衰变；此外，m^{6}A修饰也可以增强mRNA的稳定性。研究[26-28]发现，YTHDF家族蛋白（YTHDF1、YTHDF2和YTHDF3等）与m^{6}A修饰的RNA稳定性密切相关。YTHDF2作为诱导衰变的阅读蛋白，可通过多种途径加速m^{6}A修饰的RNA降解。例如，它招募HRSP12-RNase P-MRP复合物，促进RNA的降解[26]；也可招募CCR4-NOT去腺苷酸化酶复合物，使目标RNA去腺苷酸化并降解[27]；还能与UPF1蛋白相互作用，通过脱帽机制促进m^{6}A修饰RNA快速的降解[28]。除YTHDF蛋白家族外，其他RNA结合蛋白也参与调控m^{6}A修饰的RNA稳定性。例如，IGF2BP家族蛋白（IGF2BP1、IGF2BP2和IGF2BP3等）也以m^{6}A依赖的方式结合RNA，通过增强RNA的相分离能力或抑制RNA降解复合物的结合，提升m^{6}A修饰的RNA稳定性，减少RNA的降解[29]。值得注意的是，m^{6}A还能介导液–液相分离过程，调控RNA的稳定性和翻译[30]。然而，m^{6}A修饰调节的相分离生物学功能，尤其是相关疾病与相分离之间的关系，还需要进一步探讨。

2 m^{6}A修饰在女性生殖系统发育中的作用

2.1 m^{6}A修饰对卵巢发育的影响

研究[31]发现，m^{6}A修饰在卵母细胞成熟过程中具有重要调控作用，其可通过影响RNA翻译效率、稳定性及降解过程，参与调控卵母细胞的发育。例如，甲基转移酶*METTL3*缺失会导致卵母细胞成熟停滞，而过表达*METTL3*可挽救这一过程。此外，m^{6}A修饰识别蛋白在卵母细胞发育过程中发挥着关键的作用。*YTHDF2*可精准调控mRNA的降解，维持卵母细胞发育的正常进程，其缺失的雌性小鼠完全丧失生育能力[32]；*YTHDC2*突变体小鼠卵巢萎缩、并出现不育表型[33]，*YTHDC1*的缺失干扰相关基因的转录与翻译，最终导致女性生殖障碍[34]。另外，m^{6}A修饰也参与卵泡发育与选择。m^{6}A修饰动态变化，影响颗粒细胞的功能与卵泡选择。差异甲基化基因在类固醇生成、颗粒细胞增殖等信号通路中富集，提示m^{6}A修饰参与调控卵泡的生长、发育和选择过程[35]。研究[36-38]发现，随年龄增长，卵巢中m^{6}A修饰水平升高，去甲基化酶FTO表达水平降低，导致一些基因（如*FOS*、*UBE3C*和*SUV39H1*）的RNA降解受到抑制，加速卵巢稳态的失衡。

综上，m^{6}A修饰通过调控RNA代谢，参与卵巢发育的多个关键环节，其异常与卵巢功能异常和疾病发生密切相关，为卵巢发育及相关疾病的诊断和治疗提供了新的靶点和思路。

2.2 m^{6}A修饰与胚胎发育密切相关

母源—合子转换是受精后胚胎发育的关键事件，涵盖母源RNA降解与合子的激活两大核心环节。一方面，m^{6}A修饰能够维持母源RNA稳定性。在卵母细胞中，m^{6}A修饰通过甲基转移酶VIRMA维持母源RNA的稳定性，确保其在受精前的储存和功能[39]。另一方面，m^{6}A修饰也参与调控母源RNA的降解。YTHDF2识别m^{6}A标记的母源RNA，促进其降解，从而实现从母源调控到合子调控的转变，抑制YTHDF2会导致母源RNA降解受阻，胚胎发育异常[40]。此外，m^{6}A修饰也能调节合子基因组。例如，合子基因组相关基因（如*ZSCAN4*、*MERVL*）的mRNA上富集m^{6}A修饰，有助于其及时表达和降解[41]。*METTL3*负责在合子基因组转录本上建立m^{6}A修饰，缺失*METTL3*会导致合子基因组转录本降解延迟，阻滞胚胎发育[4]。除此之外，m^{6}A修饰也能通过调控转座子活性影响母源—合子转换过程。m^{6}A修饰在转座子RNA上高度富集，如LTR转座子MALR和ERV1[42]。在母源—合子转换过程中，m^{6}A修饰通过调节转座子RNA的稳定性，维持基因组稳定性和细胞特性，例如*MERVL*转座子的m^{6}A修饰对其在合子阶段的表达调控起关键作用[41]。

m^{6}A修饰参与胚胎干细胞（Embryonic Stem Cell，ESC）多能性的维持与分化。m^{6}A修饰通过调控ESC中多能性相关基因的表达和稳定性，维持ESC的多能性。例如，*METTL3*可增加多能性干细胞相关基因m^{6}A甲基化位点，抑制其过早分化[43]。而去甲基化酶ALKBH5则通过去除m^{6}A甲

基化位点，促进ESC向特定谱系分化[44]。与之类似的，LINE转座子RNA的m^{6}A甲基化位点由FTO调控，影响染色质状态，从而对胚胎发育至关重要[45]。m^{6}A修饰与TGF-β、PI3K/Akt等信号通路存在交叉。例如，TGF-β信号通过SMAD2/3与m^{6}A机制相互作用，调控ESC的多能性[46]；PI3K/Akt通路可通过调节m^{6}A相关蛋白的表达，影响胚胎发育过程[47]。总之，m^{6}A修饰通过多维度调控RNA代谢、染色质状态和信号通路，精确地指导胚胎发育的各个阶段，其异常可能导致胚胎发育异常、先天畸形等问题。对m^{6}A修饰机制的深入研究，为再生医学和胚胎发育调控提供了新的理论基础和潜在靶点。

3 m^{6}A修饰与女性生殖系统相关疾病

3.1 m^{6}A修饰与早发性卵巢功能不全

早发性卵巢功能不全（Premature Ovarian Insufficiency，POI）是指女性在40岁前因卵巢功能衰退，出现以月经紊乱（如闭经、月经稀发）、促性腺激素升高及雌激素水平波动性降低为主要特征的临床综合征[48]。在POI患者及动物模型中，m^{6}A修饰水平通常呈现异常升高。例如，POI患者卵巢组织中去甲基化酶（如FTO）表达下调，导致m^{6}A修饰整体增加[49]。也有报道[50]称，卵泡膜细胞中特异性敲除*METTL3*基因可降低pri-miR-21的m^{6}A的修饰水平，导致IL-1β的累积，最终导致POI。此外，化疗损伤也是POI的重要外源性诱因[51]。有研究[52]发现，环磷酰胺以剂量和时间依赖方式抑制FTO的表达，引起m^{6}A修饰水平升高；顺铂则通过颗粒细胞铁死亡通路加剧卵巢衰竭，过表达m^{6}A阅读蛋白hnRNPA2B1可逆转抑制这一过程[53]。除疾病和外源性损伤外，m^{6}A修饰与衰老相关的卵巢储备功能下降有关。有研究[54]针对年轻女性和老年女性的卵巢颗粒细胞进行m^{6}A转录组分析发现，58个基因与卵巢功能下降相关的m^{6}A修饰基因相关，提示这些基因在卵巢功能随年龄增大而下降中具有重要调控意义。

综上，m^{6}A修饰作为RNA表观遗传调控的重要机制，其异常可能通过影响基因表达、细胞代谢或外部因素等途径，增加POI的发病风险。

3.2 m^{6}A修饰与多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征（Polycystic Ovary Syndrome，PCOS）是一种以排卵障碍、高雄激素以及卵巢多囊样改变为核心特征的内分泌—代谢紊乱综合征[55]。PCOS患者存在多种代谢和内分泌紊乱，如胰岛素抵抗、高雄激素血症等，这些异常可能影响m^{6}A修饰酶的表达或活性，导致m^{6}A修饰水平异常。例如，胰岛素抵抗可能通过激活相关信号通路，间接影响m^{6}A修饰酶的活性，进而使*FOXO3*表达失调。*FOXO3*表达异常引起颗粒细胞凋亡过度或不足，破坏卵泡发育的微环境，影响卵泡的生长、成熟和排卵[56]；此外，FTO通过增强雄激素受体信号通路，从而加剧高雄激素血症[6]。有研究[57-58]发现，PCOS患者卵巢微环境呈现较高的炎症反应特征，其较高的炎症状态与颗粒细胞焦亡密切相关。例如，WTAP可通过提高NLRP3的m^{6}A修饰水平，介导PCOS患者颗粒细胞炎症小体的过度激活，从而引发细胞焦亡。总之，m^{6}A修饰参与PCOS的代谢和免疫病理过程，为PCOS的诊断和治疗提供了新的靶点。

3.3 m^{6}A修饰与子宫内膜异位症

尽管子宫内膜异位症的确切病因尚未完全阐明，研究[59-61]已提示，其发生及进展与RNA m^{6}A修饰失衡密切相关。与正常内膜相比，异位灶中m^{6}A修饰整体水平呈现低甲基化趋势，*METTL3*下调是m^{6}A修饰整体水平降低的主要原因。机制上，*METTL3*缺失抑制DGCR8对pri-miR-126的识别与加工，导致成熟miR-126减少，从而解除对其下游靶基因的抑制，增强子宫内膜基质细胞的迁移与侵袭能力，推动异位种植与病灶发展[59]。此外，也有报道[60]称，*ALKBH5*在子宫内膜异位症患者内膜中表达降低，可造成乳酸脱氢酶A mRNA的m^{6}A修饰累积，降低其稳定性与翻译效率，进而抑制糖酵解，最终损害蜕膜化过程并导致不孕。在与之相关的另一疾病子宫腺肌症中亦观察到类似表型，*METTL3*与*ZC3H13*协同下调，使子宫肌层m^{6}A修饰水平显著下降[61]。这提示低甲基化可能是两类疾病的共同分子特征。综上所述，m^{6}A修饰失衡通过“促迁移/侵袭”与“抑蜕膜化”双重机制，参与子宫内膜异位症的发生与进展，为临床干预提供了新的表观转录组学思路。

3.4 m^{6}A修饰与妊娠并发症

3.4.1 复发性流产（Recurrent Spontaneous Abortion，RSA）

RSA指连续发生2次或2次以上的自然流产，其发病机制复杂，涉及胚胎质量异常、子宫内膜蜕膜化缺陷及母胎界面免疫微环境失衡等多重因素[62]。RNA m^{6}A修饰在RSA病理机制中的作用日益受到关注，既往研究[63]主要聚焦于胎盘绒毛组织及滋养细胞功能调控。在滋养细胞层面，RSA患者绒毛组织中m^{6}A去甲基化酶ALKBH5表达显著上

调，导致整体m^{6}A修饰水平降低。低m^{6}A修饰状态使*CYR61* mRNA稳定性下降，进而削弱滋养细胞的侵袭能力，干扰胚胎着床及胎盘早期发育[63]。除滋养细胞功能异常外，子宫内膜基质细胞蜕膜化障碍亦是RSA的重要病理基础。研究[64]发现，ALKBH5介导的m^{6}A修饰在基质细胞蜕膜化进程中发挥关键调控作用，但是其是否介导了RSA患者基质细胞蜕膜化障碍过程，尚缺乏系统性研究。此外，母胎界面免疫耐受失衡被认为是RSA的另一核心机制。研究[65]表明，ALKBH5可通过影响基质细胞与巨噬细胞间的互作，引起巨噬细胞极化失调，继而导致母胎界面免疫微环境失衡。综上，m^{6}A修饰通过同时影响滋养细胞侵袭、子宫内膜蜕膜化及母胎界面免疫稳态，多层次、多靶点参与RSA的发生发展，为临床干预提供了潜在靶点。

3.4.2 子痫前期（Preeclampsia，PE）

PE是一类以妊娠期高血压及多器官功能损害为主要特征的妊娠并发症，其发病机制与胎盘发育异常及母胎界面功能紊乱密切相关[66]。研究[67-69]表明，m^{6}A修饰通过调控多种胎盘相关细胞类型的转录后网络，在PE病理进程中发挥重要作用。既往研究[67]多聚焦于胎盘滋养细胞，发现PE患者胎盘组织中整体m^{6}A修饰水平升高，同时，甲基转移酶METTL3和METTL14表达上调；这种异常可通过抑制滋养层细胞的增殖、迁移及侵袭能力，干扰子宫螺旋动脉重塑，进而加重胎盘缺血缺氧。然而，在早发型子痫前期患者中却观察到相反现象：胎盘m^{6}A修饰水平降低与*WTAP*表达下调相关，并通过降低*HMGN3* mRNA稳定性进一步抑制滋养层细胞迁移和侵袭[68]。这一矛盾发现提示，m^{6}A调控模式可能具有疾病亚型特异性。研究[69]进一步拓展至其他胎盘细胞类型，例如，胎盘间充质干细胞中*METTL3*表达降低可通过增强lncRNA GAS5的稳定性，抑制细胞自噬及血管生成，加剧胎盘血管发育障碍。此外，严重PE患者子宫内膜呈现蜕膜化抵抗特征，表现为腺体结构异常及蜕膜化进程受阻；其中蜕膜组织*ALKBH5*下调可破坏基质细胞正常蜕膜化程序，削弱其对滋养细胞侵袭的支持功能[64]。上述研究结果证实，m^{6}A修饰在PE中的异常表达具有显著的细胞类型特异性及疾病亚型依赖性，通过多层次调控母胎界面细胞功能，共同参与PE复杂的病理生理过程。

3.5 m^{6}A修饰与妇科肿瘤

3.5.1 卵巢癌

卵巢癌是女性生殖系统致死率最高的恶性肿瘤之一。因其起病隐匿、早期缺乏特异性症状，多数患者确诊时已属晚期，预后极差，严重威胁女性生命健康及生育力保存。研究[70-73]表明，m^{6}A修饰及其调控因子在卵巢癌发生发展中发挥关键作用，其表达失衡主要通过调控肿瘤细胞增殖、转移、干性维持及化疗耐药等过程促进肿瘤进展。在甲基化修饰层面，卵巢癌组织整体m^{6}A修饰水平显著升高，且与甲基转移酶*METTL3*表达呈正相关关系。在机制上，*METTL3*通过m^{6}A修饰增强LINC00857的稳定性，激活YAP-TEAD信号通路，从而增强卵巢癌干细胞特性及转移能力[70]。此外，*METTL3*过表达可通过miR-1246/CCNG2轴促进癌细胞增殖、迁移与侵袭，并抑制细胞凋亡过程[71]。此外，去甲基化酶ALKBH5在上皮性卵巢癌中同样显著上调，其通过增强BCL-2 mRNA的稳定性，从而抑制自噬，进一步促进肿瘤细胞存活与疾病进展[72]。同样，识别蛋白也参与了卵巢癌的调控。例如，YTHDF1亦被证实具有促癌效应，该蛋白结合m^{6}A修饰的*EIF3C* mRNA提高其翻译效率，进而促进肿瘤细胞生长、转移[73]。总之，m^{6}A修饰通过多环节调控网络，以细胞特异性及靶点依赖性的方式参与卵巢癌恶性进展。

3.5.2 子宫内膜癌（Endometrial Carcinoma，EC）

EC是女性生殖道最常见的恶性肿瘤之一，其中Ⅰ型占多数，主要与子宫内膜长期暴露于无拮抗的雌激素刺激有关[74]。研究[75-77]表明，m^{6}A修饰及其调控因子通过多靶点、多通路参与EC的发生及恶性进展。例如，甲基转移酶METTL14缺失可导致癌组织整体m^{6}A修饰水平降低，进而激活Akt信号通路，诱导EC细胞异常增殖[75]。相反，去甲基化酶FTO则通过降低*HOXB13* mRNA的m^{6}A修饰水平，激活WNT信号通路，促进肿瘤远处转移[76]。此外，调控因子WTAP下调可通过调控EGR1/PTEN轴，增强EC细胞的干性[77]。值得注意的是，肿瘤对铁死亡的抵抗性已成为EC研究的新兴热点。EC患者体内高表达的IL-6激活JAK1/STAT3信号通路，上调m^{6}A甲基转移酶VIRMA的表达，从而以m^{6}A依赖方式抑制铁死亡并促进肿瘤增殖[78]。此外，研究[79]发现，EC中上调的关键生物标志物PRMT3可通过精氨酸稳定METTL14的表达，进而以m^{6}A-YTHDF2依赖性方式促进*GPX4* mRNA降解，从而削弱肿瘤细胞的铁死亡抵抗能力。综上所述，m^{6}A修饰在EC中既可通过不同调控因子促进肿瘤增殖、转移及干性维持，亦可参与铁死亡敏感性的精细调节。这种调控的复杂性为EC的精准分

型及治疗提供了新的理论依据。

3.5.3 宫颈癌

宫颈癌是发生于子宫颈部的恶性肿瘤，其发生发展与高危型人乳头瘤病毒持续感染密切相关[80]。研究[81-87]表明，m^{6}A修饰通过多层级调控mRNA与非编码RNA的代谢，在宫颈癌恶性进展、治疗敏感性及免疫逃逸中发挥关键作用。在甲基转移酶层面，*METTL3*可通过多靶点机制促进肿瘤进展。一方面，*METTL3*上调TXNDC5的表达，抑制内质网应激诱导的细胞凋亡与自噬[81]；另一方面，METTL3/IGF2BP1轴通过增强*ULBP2* mRNA稳定性，驱动肿瘤发生并提高放疗抵抗性[82]。此外，在识别蛋白层面，YTHDF1在宫颈癌组织中显著高表达，且与患者不良预后密切相关。也有研究[83]发现，YTHDF1通过m^{6}A依赖性方式促进RANBP2的翻译，驱动宫颈癌细胞增殖。同时，YTHDF1还可稳定*MCT1* mRNA，增强肿瘤细胞糖酵解，进而促进免疫微环境重塑及肿瘤免疫逃逸[84]。值得关注的是，circRNA已成为宫颈癌m^{6}A研究的新兴切入点。例如，METTL3介导的*circSTX6* m^{6}A甲基化可提升其表达水平并驱动恶性表型[85]；相反，METTL3/YTHDF2通过促进circRNF13降解则可增强宫颈癌细胞放疗敏感性[86]；也有研究[87]提出，ALKBH5/YTHDF2协同提高circCCDC134的稳定性，增强HIF1A的转录活性，促进肿瘤侵袭与转移。综上所述，m^{6}A修饰通过调控mRNA翻译效率、稳定性及circRNA代谢，在宫颈癌中形成复杂的转录后调控网络。这种多层次、非编码RNA依赖性的调控模式为宫颈癌的分子分型、预后评估及靶向治疗提供了新策略。

4 总结与展望

m^{6}A修饰作为真核生物mRNA中最常见的修饰之一，其通过甲基转移酶、去甲基化酶及识别蛋白的协同作用，广泛参与RNA剪接、稳定性、翻译效率及降解等多个关键转录后调控过程。m^{6}A修饰在卵母细胞成熟、胚胎早期发育以及女性生殖内分泌稳态维持等生理过程中发挥着重要作用。同时，m^{6}A调控失衡与多种女性生殖系统疾病密切相关，包括早发性卵巢功能不全、多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症、妊娠相关并发症及妇科肿瘤等（见表1），提示其在维持女性生殖健康的核心地位。这些研究不仅深化了对相关疾病分子机制的理解，也为寻找潜在的诊断标志物和治疗靶点提供了理论基础。

表1 m^{6}A修饰在女性生殖相关疾病中的调控机制

Table 1 Regulatory mechanisms of m^{6}A modification in female reproductive diseases

疾病	调控因子	变化	组织/细胞	靶标/通路	生物学效应
POI	FTO	↓	卵巢组织/GC	–	GC增殖减少，凋亡增加[49]
	METTL3	↓	卵泡膜细胞	pri-miR-21	GC凋亡，雌二醇分泌减少[50]
PCOS	FTO	↑	卵泡液/GC	AR/Akt通路	加剧高雄激素血症[6]
	WTAP	↑	GC	ASC	颗粒细胞焦亡[58]
EMs	METTL3	↓	原位/异位子宫内膜	pri-miR126	增强基质细胞迁移侵袭[59]
	ALKBH5	↓	原位子宫内膜	LDHA	蜕膜化受损导致不孕[60]
RSA	ALKBH5	↑	绒毛	CYR61	滋养细胞侵袭力受损[63]
		↑	基质细胞	–	母胎免疫微环境失衡[65]
PE	WTAP	↓	ePE胎盘	HMGN3	抑制滋养层细胞迁移和侵袭[68]
	METTL3	↓	胎盘间充质干细胞	lncRNA GAS5	加剧胎盘血管发育障碍[69]
	ALKBH5	↓	子宫内膜基质细胞	–	蜕膜化受损使子宫对滋养细胞侵袭的支持力减弱[64]
OC	METTL3	↑	OC组织/细胞	LINC00857	提高癌细胞干性及转移能力[70]
		↑	OC组织/细胞	miR-1246/CCNG2	促进癌细胞增殖、迁移与侵袭，抑制细胞凋亡[71]
	ALKBH5	↑	上皮性卵巢癌组织	BCL-2	抑制自噬，增强恶性表型[72]
	YTHDF1	↑	OC组织/细胞	EIF3C	促进癌细胞生长、转移[73]
EC	METTL14	↓	EC组织	AKT	促进癌细胞增殖[75]
		↓	EC组织	GPX4	增强癌细胞铁死亡抵抗性[79]
	FTO	↑	转移性EC组织	HOXB13	促进癌细胞转移和侵袭[76]
	WTAP	↓	EC组织	EGR1/PTEN	增强癌细胞干性[77]
	VIRMA	↑	EC组织	DDIT3	抑制癌细胞铁死亡并促进增殖[78]

续表

疾病	调控因子	变化	组织/细胞	靶标/通路	生物学效应
CC	METTL3	↑	CC组织	TXNDC5	促进癌细胞增殖和转移、抑制细胞凋亡和自噬[81]
		↑	CC 组织	ULBP2	驱动肿瘤发生并提高放疗抵抗性[82]
		↑	CC组织	circSTX6	驱动恶性表型[85]
		–	–	circRNF13	增强癌细胞放疗敏感性[86]
	ALKBH5	↓	CC组织	circCCDC134	促进肿瘤侵袭与转移[87]
	YTHDF1	↑	CC组织	RANBP2	促进癌细胞增殖[83]
		↑	CC组织	MCT1	促进癌细胞糖酵解及免疫逃逸[84]

POI：早发性卵巢功能不全，Premature Ovarian Insufficiency；PCOS：多囊卵巢综合征，Polycystic Ovary Syndrome；EMs：子宫内膜异位症，Endometriosis；RSA：复发性流产，Recurrent Spontaneous Abortion；PE：子痫前期，Preeclampsia；OC：卵巢癌，Ovarian Cancer；EC：子宫内膜癌，Endometrial Carcinoma；CC：宫颈癌，Cervical Cancer；GC：颗粒细胞，Granulosa Cell；ePE：早发型子痫前期，early-onset Preeclampsia；↑：上调；↓：下调。

然而，目前关于m^{6}A在女性生殖系统中的研究仍存在诸多局限。例如，大多数研究聚焦于单一调控因子或特定信号通路，尚未系统揭示m^{6}A调控网络在不同细胞类型、发育阶段及病理状态下的动态变化特征。且现有研究多基于体外细胞模型或动物实验，其在人类生殖系统疾病中的适用性和临床转化价值仍需进一步验证。此外，不同m^{6}A调控因子在同一疾病中的协同或拮抗作用，以及其与其他表观遗传修饰（如DNA甲基化、组蛋白修饰）之间的交互机制，尚缺乏深入探讨。

未来的研究可结合单细胞多组学技术及体内功能实验，系统解析m^{6}A修饰在女性生殖系统中的动态调控规律。从临床角度出发，深入挖掘m^{6}A调控因子在不同女性生殖系统疾病中的表达特征，及其与疾病严重程度、治疗反应和妊娠结局之间的关联，有望为女性不孕不育及相关妊娠并发症的精准诊断与个体化治疗提供新的理论依据和分子靶点。

参考文献

[1] DANG P, LI K, SUN Z. m7G RNA methylation in cancer: Effect, mechanism and clinical application[J]. Clinical and Translational Medicine, 2025, 15(11): e70521.

[2] ZHAO B S, ROUNDTREE I A, HE C. Post-transcriptional gene regulation by mRNA modifications[J]. Nature Reviews. Molecular Cell Biology, 2017, 18(1): 31-42.

[3] BOULIAS K, GREER E L. Biological roles of adenine methylation in RNA[J]. Nature reviews. Genetics, 2023, 24(3): 143-160.

[4] SUI X, HU Y, REN C, et al. METTL3-mediated m^{6}A is required for murine oocyte maturation and maternal-to-zygotic transition[J]. Cell Cycle (Georgetown, Tex.), 2020, 19(4): 391-404.

[5] ZHOU L, HAN X, LI W, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO induces the dysfunctions of ovarian granulosa cells by upregulating flotillin 2[J]. Reproductive Sciences (Thousand Oaks, Calif.), 2022, 29(4): 1305-1315.

[6] JING Y X, LI H X, YUE F, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO related to hyperandrogenism in PCOS via AKT pathway[J]. Gynecological Endocrinology, 2023, 39(1): 2276167.

[7] YANG S, XU L, ZHUANG H, et al. A new perspective on hematological malignancies: m^{6}A modification in immune microenvironment[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1374390.

[8] ZHANG G, CHENG C, WANG X, et al. N6-methyl-adenosine methylation modification in breast cancer: Current insights[J]. Journal of Translational Medicine, 2024, 22(1): 971.

[9] ZHANG Q, LIU G, JING L, et al. The landscape of N 6-methyladenosine RNA methylation in skin diseases[J]. The British Journal of Dermatology, 2025, 192(6): 983-994.

[10] SU S, LI S, DENG T, et al. Cryo-EM structures of human m^{6}A writer complexes[J]. Cell Research, 2022, 32(11): 982-994.

[11] RUSZKOWSKA A. METTL16, methyltransferase-like protein 16: Current insights into structure and function[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(4): 2176.

[12] PINTO R, VÅGBØ C B, JAKOBSSON M E, et al. The human methyltransferase ZCCHC4 catalyses N6-methyl-adenosine modification of 28S ribosomal RNA[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48(2): 830-846.

[13] VAN TRAN N, ERNST F G M, HAWLEY B R, et al. The human 18S rRNA m^{6}A methyltransferase METTL5 is stabilized by TRMT112[J]. Nucleic Acids Research, 2019, 47(15): 7719-7733.

[14] JIA G, FU Y, ZHAO X, et al. N6-methyladenosine in

nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO[J]. Nature Chemical Biology, 2011, 7(12): 885-887.

[15] ZHENG G, DAHL J A, NIU Y, et al. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility[J]. Molecular Cell, 2013, 49(1): 18-29.

[16] JIANG X, LIU B, NIE Z, et al. The role of m^{6}A modification in the biological functions and diseases[J]. Signal Transduction and Targeted Therapy, 2021, 6(1): 74.

[17] SUN S, GAO T, PANG B, et al. RNA binding protein NKAP protects glioblastoma cells from ferroptosis by promoting SLC7A11 mRNA splicing in an m^{6}A-dependent manner[J]. Cell Death and Disease, 2022, 13(1): 73.

[18] LIU N, DAI Q, ZHENG G, et al. N6-methyladenosine-dependent RNA structural switches regulate RNA-protein interactions[J]. Nature, 2015, 518(7540): 560-564.

[19] BAO N, WANG Z, FU J, et al. RNA structure in alternative splicing regulation: From mechanism to therapy[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2024, 57(1): 3-21.

[20] ROUNDTREE I A, LUO G Z, ZHANG Z, et al. YTHDC1 mediates nuclear export of N6-methyladenosine methylated mRNAs[J]. eLife, 2017, 6: e31311.

[21] WANG X, ZHAO B S, ROUNDTREE I A, et al. N6-methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency[J]. Cell, 2015, 161(6): 1388-1399.

[22] CHOE J, LIN S, ZHANG W, et al. mRNA circularization by METTL3-eIF3h enhances translation and promotes oncogenesis[J]. Nature, 2018, 561(7724): 556-560.

[23] SHI H, WANG X, LU Z, et al. YTHDF3 facilitates translation and decay of N6-methyladenosine-modified RNA[J]. Cell Research, 2017, 27(3): 315-328.

[24] MEYER K D, PATIL D P, ZHOU J, et al. 5' UTR m^{6}A promotes cap-independent translation[J]. Cell, 2015, 163 (4): 999-1010.

[25] DARNELL J C, VAN DRIESCHE S J, ZHANG C, et al. FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism[J]. Cell, 2011, 146(2): 247-261.

[26] PARK O H, HA H, LEE Y, et al. Endoribonucleolytic cleavage of m^{6}A-containing RNAs by RNase P / MRP complex[J]. Molecular Cell, 2019, 74(3): 494-507.e8.

[27] DU H, ZHAO Y, HE J, et al. YTHDF2 destabilizes m^{6}A-containing RNA through direct recruitment of the CCR4-NOT deadenylase complex[J]. Nature Communications, 2016, 7: 12626.

[28] BOO S H, HA H, LEE Y, et al. UPF1 promotes rapid degradation of m^{6}A-containing RNAs[J]. Cell Reports, 2022, 39(8): 110861.

[29] HUANG H, WENG H, SUN W, et al. Recognition of RNA N6-methyladenosine by IGF2BP proteins enhances mRNA stability and translation[J]. Nature Cell Biology, 2018, 20(3): 285-295.

[30] KANG H, XU T. N6-methyladenosine RNA methylation modulates liquid-liquid phase separation in plants[J]. The Plant Cell, 2023, 35(9): 3205-3213.

[31] MU H, ZHANG T, YANG Y, et al. METTL3-mediated mRNA N6-methyladenosine is required for oocyte and follicle development in mice[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(11): 989.

[32] IVANOVA I, MUCH C, DI GIACOMO M, et al. The RNA m^{6}A reader YTHDF2 is essential for the post-transcriptional regulation of the maternal transcriptome and oocyte competence[J]. Molecular Cell, 2017, 67(6): 1059-1067.e4.

[33] HSU P J, ZHU Y, MA H, et al. Ythdc2 is an N6-methyladenosine binding protein that regulates mammalian spermatogenesis[J]. Cell Research, 2017, 27(9): 1115-1127.

[34] KASOWITZ S D, MA J, ANDERSON S J, et al. Nuclear m^{6}A reader YTHDC1 regulates alternative polyadenylation and splicing during mouse oocyte development[J]. PLoS Genetics, 2018, 14(5): e1007412.

[35] CAO Z, ZHANG D, WANG Y, et al. Identification and functional annotation of m^{6}A methylation modification in granulosa cells during antral follicle development in pigs [J]. Animal Reproduction Science, 2020, 219: 106510.

[36] HU X, LU J, DING C, et al. The N6-methyladenosine landscape of ovarian development and aging highlights the regulation by RNA stability and chromatin state[J]. Aging Cell, 2025, 24(2): e14376.

[37] JIANG Z X, WANG Y N, LI Z Y, et al. The m^{6}A mRNA demethylase FTO in granulosa cells retards FOS-dependent ovarian aging[J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(8): 744.

[38] XIA W, WANG X, LI J, et al. Melatonin mitigates ovarian aging through regulation of the YTHDF2 / m^{6}A / UBE3C axis[J]. Acta Biochimica et Biophysica Sinica, 2025, 57(9): 1529-1538.

[39] HU Y, OUYANG Z, SUI X, et al. Oocyte competence is maintained by m^{6}A methyltransferase KIAA1429-mediated RNA metabolism during mouse follicular development[J]. Cell Death & Differentiation, 2020, 27(8): 2468-2483.

[40] ZHAO B S, WANG X, BEADELL A V, et al. m^{6}A-dependent maternal mRNA clearance facilitates zebrafish maternal-to-zygotic transition[J]. Nature, 2017, 542(7642): 475-478.

[41] WU Y, XU X, QI M, et al. N6-methyladenosine regulates maternal RNA maintenance in oocytes and timely RNA decay during mouse maternal-to-zygotic transition[J]. Nature Cell Biology, 2022, 24(6): 917-927.

[42] ZHU X, CHANG Z, XIAO W, et al. N6-methyladenosine on L1PA governs the trans-silencing of LTRs and restrains totipotency in naive human embryonic stem cells[J]. Cell Stem Cell, 2025, 32(11): 1773-1791.e13.

[43] GEULA S, MOSHITCH-MOSHKOVITZ S, DOMINISSINI D, et al. Stem cells m^{6}A mRNA methylation facilitates resolution of naïve pluripotency toward differentiation[J]. Science (New York, N.Y.), 2015, 347(6225): 1002-1006.

[44] LIANG Z, HUANG T, LI W, et al. ALKBH5 governs human endoderm fate by regulating the DKK1/4-mediated wnt/β-catenin activation[J]. Nucleic Acids Research, 2024, 52(18): 10879-10896.

[45] WEI J, YU X, YANG L, et al. FTO mediates LINE1 m^{6}A demethylation and chromatin regulation in mESCs and mouse development[J]. Science, 2022, 376(6596): 968-973.

[46] BERTERO A, BROWN S, MADRIGAL P, et al. The SMAD2/3 interactome reveals that TGFβ controls m^{6}A mRNA methylation in pluripotency[J]. Nature, 2018, 555 (7695): 256-259.

[47] JIANG W, ZHU P, HUANG F, et al. The RNA methyltransferase METTL3 promotes endothelial progenitor cell angiogenesis in mandibular distraction osteogenesis via the PI3K / AKT pathway[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2021, 9: 720925.

[48] WEBBER L, DAVIES M, ANDERSON R, et al. ESHRE guideline: Management of women with premature ovarian insufficiency[J]. Human Reproduction, 2016, 31(5): 926-937.

[49] DING C, ZOU Q, DING J, et al. Increased N6-methyladenosine causes infertility is associated with FTO expression[J]. Journal of Cellular Physiology, 2018, 233 (9): 7055-7066.

[50] CAO M, YUAN C, CHEN X, et al. METTL3 deficiency leads to ovarian insufficiency due to IL-1β overexpression in theca cells[J]. Free Radical Biology & Medicine, 2024, 222: 72-84.

[51] SPEARS N, LOPES F, STEFANSDOTTIR A, et al. Ovarian damage from chemotherapy and current approaches to its protection[J]. Human Reproduction Update, 2019, 25(6): 673-693.

[52] HUANG B, DING C, ZOU Q, et al. Cyclophosphamide regulates N6-methyladenosine and m^{6}A RNA enzyme levels in human granulosa cells and in ovaries of a premature ovarian aging mouse model[J]. Frontiers in Endocrinology, 2019, 10: 415.

[53] XIONG J, HE L, ZHANG Y, et al. hnRNPA2B1 restrains granulosa cell ferroptosis by m^{6}A/SLC7A11 in premature ovarian failure[J]. Journal of Ovarian Research, 2025, 18 (1): 165.

[54] LIU C, LI L, YANG B, et al. Transcriptome-wide N6-methyladenine methylation in granulosa cells of women with decreased ovarian reserve[J]. BMC Genomics, 2022, 23(1): 240.

[55] SIDDIQUI S, MATEEN S, AHMAD R, et al. A brief insight into the etiology, genetics, and immunology of polycystic ovarian syndrome (PCOS) [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2022, 39(11): 2439-2473.

[56] ZHANG S, DENG W, LIU Q, et al. Altered m^{6}A modification is involved in up-regulated expression of FOXO3 in luteinized granulosa cells of non-obese polycystic ovary syndrome patients[J]. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2020, 24(20): 11874-11882.

[57] LAN J, XU B, SHI X, et al. WTAP-mediated N(6) -methyladenosine modification of NLRP3 mRNA in kidney injury of diabetic nephropathy[J]. Cellular & Molecular Biology Letters, 2022, 27(1): 51.

[58] CAI Z, HE S, LIU R, et al. Plumbagin rescues the granulosa cell's pyroptosis by reducing WTAP-mediated N6-methylation in polycystic ovary syndrome[J]. Journal of Ovarian Research, 2022, 15(1): 126.

[59] LI X, XIONG W, LONG X, et al. Inhibition of METTL3/ m^{6}A / miR126 promotes the migration and invasion of endometrial stromal cells in endometriosis[J]. Biology of Reproduction, 2021, 105(5): 1221-1233.

[60] WENG R, LIU Y, XIONG W. Decreased glycolysis due to lactate dehydrogenase a N6-methyladenosine methylation in endometrium of endometriosis impairs its decidualization and contributes to related infertility[J]. American Journal of Pathology, 2025, 195(12): 2431-2450.

[61] ZHAI J, LI S, SEN S, et al. m^{6}A RNA methylation regulators contribute to eutopic endometrium and myometrium dysfunction in adenomyosis[J]. Frontiers in Genetics, 2020, 11: 716.

[62] GUAN D, SUN W, GAO M, et al. Immunologic insights in recurrent spontaneous abortion: Molecular mechanisms and therapeutic interventions[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2024, 177: 117082.

[63] LI X C, JIN F, WANG B Y, et al. The m^{6}A demethylase ALKBH5 controls trophoblast invasion at the maternal-fetal interface by regulating the stability of CYR61 mRNA[J]. Theranostics, 2019, 9(13): 3853-3865.

[64] YANG J, TONG J, LI H, et al. Decreased expression of m^{6}A demethylase ALKBH5 in decidua contributes to preeclampsia via m^{6}A-CORIN-HuR pathway[J]. Genes & Diseases, 2022, 10(3): 650-653.

[65] ZHAO Y, SUN J, JIN L. The N6-methyladenosine regulator ALKBH5 mediated stromal cell-macrophage

interaction via VEGF signaling to promote recurrent spontaneous abortion: A bioinformatic and In vitro study [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23 (24): 15819.

[66] ROBERTS J M. Preeclampsia epidemiology(ies) and pathophysiology(ies) [J]. Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2024, 94: 102480.

[67] 张冰, 杨婷婷, 李姝汶, 等. m^{6}A、m5C、m7G RNA甲基化在子痫前期发病机制中的研究进展[J]. 生物医学转化, 2025, 6(4): 44-49.

[68] BIAN Y, LI J, SHEN H, et al. WTAP dysregulation-mediated HMGN3-m^{6}A modification inhibited trophoblast invasion in early-onset preeclampsia[J]. FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology, 2022, 36(12): e22617.

[69] ZHANG Y, WU D, ZOU L, et al. METTL3-regulated m^{6}A modification modulates autophagy of placental mesenchymal stem / stromal cell by YTHDF3-mediated degradation of LncRNA GAS5 in preeclampsia[J]. Placenta, 2026, 176: 31-42.

[70] LIN X, HONG Y, YOU S, et al. METTL3-mediated m^{6}A modification of LINC00857 enhances stemness and metastasis of ovarian cancer cells by activating the YAP-TEAD pathway[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 41132.

[71] BI X, LV X, LIU D, et al. METTL3 promotes the initiation and metastasis of ovarian cancer by inhibiting CCNG2 expression via promoting the maturation of pri-microRNA-1246[J]. Cell Death Discovery, 2021, 7(1): 237.

[72] ZHU H, GAN X, JIANG X, et al. ALKBH5 inhibited autophagy of epithelial ovarian cancer through miR-7 and BCL-2[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2019, 38(1): 163.

[73] LIU T, WEI Q, JIN J, et al. The m^{6}A reader YTHDF1 promotes ovarian cancer progression via augmenting EIF3C translation[J]. Nucleic Acids Research, 2020, 48 (7): 3816-3831.

[74] HUVILA J, PORS J, THOMPSON E F, et al. Endometrial carcinoma: Molecular subtypes, precursors and the role of pathology in early diagnosis[J]. The Journal of Pathology, 2021, 253(4): 355-365.

[75] LIU J, ECKERT M A, HARADA B T, et al. m^{6}A mRNA methylation regulates AKT activity to promote the proliferation and tumorigenicity of endometrial cancer[J]. Nature Cell Biology, 2018, 20(9): 1074-1083.

[76] ZHANG L, WAN Y, ZHANG Z, et al. FTO demethylates m^{6}A modifications in HOXB13 mRNA and promotes endometrial cancer metastasis by activating the WNT signalling pathway[J]. RNA Biology, 2021, 18(9): 1265-1278.

[77] WANG B, WANG Y, WANG W, et al. WTAP / IGF_2BP_3 mediated m^{6}A modification of the EGR1 / PTEN axis regulates the malignant phenotypes of endometrial cancer stem cells[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research: CR, 2024, 43(1): 204.

[78] SHEN X, SHU W, ZHANG J, et al. IL-6 / KIAA1429 promotes ferroptosis resistance in endometrial cancer through m^{6}A modification of DDIT3[J]. Cellular Signalling, 2025, 134: 111906.

[79] WANG Y, WANG C, GUAN X, et al. PRMT3-mediated arginine methylation of METTL14 promotes malignant progression and treatment resistance in endometrial carcinoma[J]. Advanced Science (Weinheim, Baden-Wurttemberg, Germany), 2023, 10(36): 2303812.

[80] WŁOSZEK E, KRUPA K, SKROK E, et al. HPV and Cervical Cancer-Biology, Prevention, and Treatment Updates[J]. Current Oncology (Toronto, Ont.), 2025, 32 (3): 122.

[81] DU Q Y, HUO F C, DU W Q, et al. METTL3 potentiates progression of cervical cancer by suppressing ER stress via regulating m^{6}A modification of TXNDC5 mRNA[J]. Oncogene, 2022, 41(39): 4420-4432.

[82] REN H, WANG Y, YU J, et al. METTL3 mediates m^{6}A methylation modification of ULBP2 and affects the progression of cervical cancer[J]. Hereditas, 2025, 162 (1): 123.

[83] WANG H, LUO Q, KANG J, et al. YTHDF1 aggravates the progression of cervical cancer through m^{6}A-mediated up-regulation of RANBP2[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 650383.

[84] XIONG J, HE L, CHAI X, et al. YTHDF1 boosts the lactate accumulation to potentiate cervical cancer cells immune escape[J]. Cell Death & Disease, 2024, 15(11): 843.

[85] HAN X, XIA L, WU Y, et al. m^{6}A-modified circSTX6 as a key regulator of cervical cancer malignancy via SPI1 and IL6/JAK2/STAT3 pathways[J]. Oncogene, 2025, 44 (14): 968-982.

[86] SHI J, RUI X, HAN C, et al. circRNF13, a novel N6-methyladenosine-modified circular RNA, enhances radioresistance in cervical cancer by increasing CXCL1 mRNA stability[J]. Cell Death Discovery, 2023, 9(1): 253.

[87] LIANG L, ZHU Y, LI J, et al. ALKBH5-mediated m^{6}A modification of circCCDC134 facilitates cervical cancer metastasis by enhancing HIF1A transcription[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2022, 41 (1): 261.