

· 论 著 ·

METTL16、MAT2A 在胃癌组织中的表达及其与胃癌患者临床病理参数、预后的关系*

秦豫培, 杨 丽, 胡阳黔

国药东风总医院/湖北医药学院附属东风医院消化内科, 湖北十堰 442001

摘要:目的 探讨甲基转移酶样蛋白 16(METTL16)和甲硫氨酸腺苷转移酶 2A(MAT2A)在胃癌中的表达及两者与胃癌患者临床病理参数、预后的关系。方法 将 2018 年 3 月至 2019 年 3 月于该院诊治的 92 例胃癌患者纳入研究。采用免疫组化的方法检测癌及癌旁组织中 METTL16 和 MAT2A 的表达情况。采用 Spearman 秩相关分析 METTL16 和 MAT2A 表达的相关性。比较不同临床病理特征胃癌患者 METTL16、MAT2A 表达差异。采用 Kaplan-Meier 生存分析来研究 METTL16、MAT2A 表达对胃癌患者生存预后的影响。单因素和多因素 COX 回归分析影响胃癌患者生存预后的因素。结果 胃癌组织中 METTL16、MAT2A 表达阳性率分别为 73.91%(68/92)、71.74%(66/92),明显高于癌旁组织[26.09%(24/92)、25.00%(23/92)],差异均有统计学意义($\chi^2=42.087, 40.238, P<0.001$)。胃癌组织中 METTL16 与 MAT2A 蛋白表达呈正相关($r=0.769, P<0.001$)。不同肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移情况的患者癌组织中 METTL16、MAT2A 表达阳性率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。METTL16 阳性组及阴性组 3 年总体生存率分别为 63.24%(43/68)、87.50%(21/24),平均生存时间分别为(30.26±2.33)、(33.95±2.51)个月。METTL16 阳性组的生存预后差于 METTL16 阴性组(Log-Rank $\chi^2=3.913, P=0.011$)。MAT2A 阳性组及阴性组 3 年总体生存率分别为 60.61%(40/66)、92.31%(24/26),平均生存时间分别为(29.75±2.24)、(34.87±2.63)个月。MAT2A 阳性组的生存预后差于阴性组(Log-Rank $\chi^2=4.335, P=0.002$)。肿瘤 TNM 分期Ⅲ期、伴淋巴结转移、METTL16 阳性、MAT2A 阳性是影响胃癌预后的独立危险因素。结论 胃癌组织中 METTL16、MAT2A 表达升高,两者表达与肿瘤分期及淋巴结转移有关,是影响胃癌患者生存预后的独立因素。

关键词:甲基转移酶样蛋白 16; 甲硫氨酸腺苷转移酶 2A; 胃癌; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.13.005

中图法分类号:R446.8

文章编号:1673-4130(2023)13-1556-06

文献标志码:A

Expression of METTL16 and MAT2A in gastric cancer and their correlation with clinicopathological parameters and prognosis*

QIN Yupei, YANG Li, HU Yangqian

Department of Gastroenterology, Dongfeng General Hospital of Sinopharm/Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442001, China

Abstract: Objective To investigate the expression of methyltransferase like protein 16 (METTL16) and methionine adenosyltransferase 2A (MAT2A) in gastric cancer and their correlation with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods** A total of 92 patients with gastric cancer diagnosed and treated in the hospital from March 2018 to March 2019 were enrolled in the study. The expression of METTL16 and MAT2A in cancer and adjacent tissues was detected by immunohistochemistry. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between METTL16 and MAT2A expression. The expression of METTL16 and MAT2A in patients with different clinicopathological characteristics were compared. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the influence of METTL16 and MAT2A expression on survival prognosis. Univariate and multivariate COX regression analysis were used to analyze factors affecting survival prognosis of gastric cancer patients. **Results** The positive rates of METTL16 and MAT2A expression in gastric cancer tissues were 73.91% (68/92) and 71.74% (66/92), respectively, which were significantly higher than those in the paracancerous tissues [26.09% (24/92), 25.00% (23/92)], the differences were statistically significant ($\chi^2=42.087, 40.238, P<0.001$). METTL16 was positively correlated with MAT2A protein in gas-

* 基金项目:湖北省卫生和计划生育委员会科研重点项目(WJ2017MB049)。

作者简介:秦豫培,女,副主任医师,主要从事消化内科的相关研究。

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1176.R.20230629.1747.006.html>(2023-06-30)

tric cancer ($r=0.769, P<0.001$). The positive rates of METTL16 and MAT2A expression in cancer tissues of patients with different tumor stages and lymph node metastasis were statistically significant ($P<0.05$). The overall 3-year survival rates of METTL16 positive and negative groups were 63.24% (43/68) and 87.50% (21/24), respectively. The average survival time was (30.26 ± 2.33) and (33.95 ± 2.51) months, respectively. The survival prognosis of the METTL16 positive group was significantly poorer than that of METTL16 negative group (Log-Rank $\chi^2=3.913, P=0.011$). The overall 3-year survival rates of the MAT2A positive group and the MAT2A negative group were 60.61% (40/66) and 92.31% (24/26), respectively, and the average survival time was (29.75 ± 2.24) and (34.87 ± 2.63) months, respectively. The survival prognosis of the MAT2A positive group was significantly poorer than that of the negative group (Log-Rank $\chi^2=4.335, P=0.002$). Tumor stage III, lymph node metastasis, METTL16 positive, MAT2A positive were independent risk factors affecting the prognosis of gastric cancer. **Conclusion** The expression of METTL16 and MAT2A in gastric cancer is increased. Both of them are related to tumor stage and lymph node metastasis and are independent factors affecting the survival and prognosis of gastric cancer patients.

Key words: methyltransferase like protein 16; methionine adenosyltransferase 2A; gastric cancer; prognosis

胃癌是常见的消化系统恶性肿瘤,全球每年发病例数达 100 万例,死亡例数达 78 万例,严重威胁人类健康^[1]。胃癌早期无特异性临床表现,多数患者确诊时已进入中晚期,5 年生存率较低^[2]。寻找能够早期诊断及预测胃癌预后的分子标志物具有重要意义。甲基转移酶样蛋白 16(METTL16)是一种 N6 甲基腺苷(m6A)RNA 甲基转移酶,通过甲基化修饰 U6 小核 RNA、长链非编码 RNA MALAT1,调控下游基因表达,影响个体生长发育及细胞凋亡等生物学过程^[3]。研究发现, METTL16 在肝癌等恶性肿瘤中表达上调,其通过与真核生物起始因子 3a 相互作用,促进翻译起始复合物的组装,促进下游癌基因的表达,导致肿瘤进展^[4]。甲硫氨酸腺苷转移酶 2A (MAT2A)蛋白参与催化甲硫氨酸和 ATP 产生 S-腺苷甲硫氨酸,是细胞内重要的甲基供体^[5]。MAT2A 在乳腺癌等肿瘤中表达上调,其通过促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和干性转化,促进肿瘤的发生发展^[6]。目前 METTL16、MAT2A 在胃癌中的表达水平及在预后判断中的价值尚不明确。本研究旨在通过分析胃癌中 METTL16 和 MAT2A 的表达,探讨两者的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将本院 2018 年 3 月至 2019 年 3 月诊治的 92 例胃癌患者纳入研究。男 56 例,女 36 例;年龄 33~77 岁,平均(58.3 ± 5.1)岁;分化程度:中、高分化 49 例,低分化 43 例;肿瘤 TNM 分期: I~II 期 40 例, III 期 52 例;合并淋巴结转移者 53 例;肿瘤最大径: >5 cm 者 51 例, ≤ 5 cm 者 41 例;病理类型:腺癌 62 例,腺鳞癌 30 例;肿瘤位置:胃窦部 55 例,贲门胃底部 37 例。纳入标准:(1)经病理组织学检查确诊为胃癌;(2)初次诊治,既往无手术、放化疗等治疗史;(3)患者及家属配合检查治疗,临床病理资料及随访资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并肝、肾等脏器功能衰竭;(3)妊娠及哺乳期女性。

本研究经本院伦理委员会审核批准通过,纳入研究者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 METTL16、MAT2A 单克隆抗体均购自美国 Abcam 公司,货号 ab40850、ab209328。两步法免疫组织化学染色试剂盒购自北京中杉金桥公司,货号 PV-6001。

1.3 方法

1.3.1 免疫组化检测 METTL16、MAT2A 表达 将术中获取的胃癌和癌旁组织用含 10%甲醛的组织固定液固定过夜,常规石蜡包埋后用切片机切片,厚度 4 μ m,65 $^{\circ}$ C 烘箱放置 2 h,用二甲苯 I、II 依次脱蜡两遍,每次 10 min,梯度乙醇(100%、95%、80%、70%、50%乙醇)水化,每个梯度 5 min。柠檬酸缓冲液(pH=6.0)中进行抗原热修复,热修复条件:水浴锅 100 $^{\circ}$ C 15 min。3%的过氧化氢水溶液作用 15 min,消除内源性过氧化物。3%山羊血清室温封闭 2 h。滴加一抗, METTL16 一抗稀释比例 1:1 000, MAT2A 一抗稀释比例 1:2 000。4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗室温孵育 2 h。癌组织 DAB 显色 3 min,癌旁组织 DAB 显色 5 min,苏木素染核 10 s。50%、70%、80%、95%、100%梯度乙醇脱水,每个梯度 5 min,最后中性树脂封片镜检。镜下观察染色情况,同时进行免疫组化染色评分。染色强度评分:不着色为 0 分,淡黄色 1 分,棕黄色 2 分,深褐色 3 分;染色面积评分: $<25\%$ 为 1 分, $25\%\sim 50\%$ 为 2 分, $>50\%$ 为 3 分。染色强度评分与染色面积评分乘积为免疫组化染色评分, >2 分为阳性, ≤ 2 分为阴性。

1.3.2 随访 所有患者自病理确诊之日起开始进行定期门诊或电话随访,术后第 1 年每 3 个月随访 1 次,术后第 2 至 3 年每半年随访 1 次,总随访时间 3 年,随访内容为患者生存及肿瘤复发转移情况,随访截至 2022 年 4 月 1 日,随访终点为患者死亡或随访结束。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行数据分析。符合正态性分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。采用 Spearman 秩相关分析 METTL16 与 MAT2A 表达的相关性。Kaplan-Meier 生存分析 (Log-Rank 检验) 分析 METTL16、MAT2A 表达对胃癌患者生存预后的影响。单因素和多因素 COX 回归分析胃癌患者生存预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌和癌旁组织中 METTL16、MAT2A 蛋白的表达 癌组织中 METTL16 黄褐色阳性染色主要位于细胞质和细胞膜, MAT2A 阳性染色主要分布于细胞核。胃癌组织中 METTL16、MAT2A 阳性率分别为 73.91% (68/92)、71.74% (66/92), 明显高于癌旁组织的 METTL16、MAT2A 阳性率 [26.09% (24/92)、25.00% (23/92)], 差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 42.087, 40.238, P < 0.001$), 见图 1。Spearman 秩相关分析显示, 胃癌组织中 METTL16 与 MAT2A 蛋白呈正相关 ($r = 0.769, P < 0.001$)。

2.2 METTL16、MAT2A 表达与胃癌临床病理特征的关系 不同肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移情况的

患者癌组织中 METTL16、MAT2A 阳性率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 肿瘤 TNM 分期 III 期及伴淋巴结转移的患者癌组织中的 METTL16、MAT2A 阳性率分别高于肿瘤 TNM 分期 I ~ II 期及无淋巴结转移的患者癌组织 ($P < 0.05$)。不同年龄、性别、肿瘤最大径、肿瘤位置、病理类型、病理分级患者癌组织中 METTL16、MAT2A 阳性率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

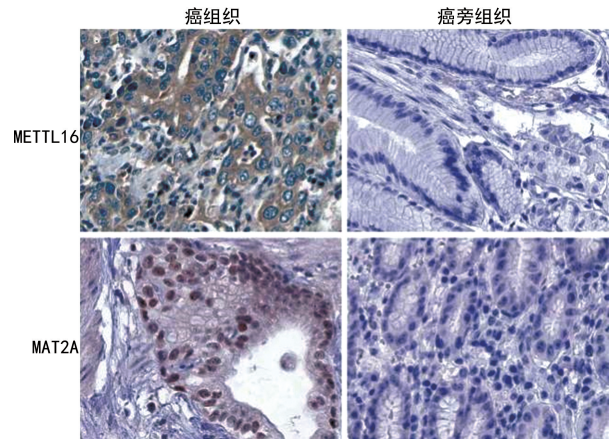


图 1 胃癌和癌旁组织中 METTL16、MAT2A 蛋白表达情况 (×200)

表 1 METTL16、MAT2A 表达情况与胃癌患者临床病理特征的关系

临床病理特征	n	METTL16 阳性			MAT2A 阳性		
		n (%)	χ^2	P	n (%)	χ^2	P
年龄			0.720	0.396		0.195	0.694
<60 岁	43	30(69.77)			30(69.77)		
≥60 岁	49	38(77.55)			36(73.47)		
性别			0.458	0.499		0.751	0.386
男性	56	40(71.43)			42(75.00)		
女性	36	28(77.78)			24(66.67)		
肿瘤位置			1.649	0.199		0.473	0.492
胃窦部	55	38(69.09)			38(69.09)		
胃底贲门部	37	30(81.08)			28(75.68)		
病理类型			2.049	0.152		1.498	0.221
腺癌	62	43(69.35)			42(67.74)		
腺鳞癌	30	25(83.33)			24(80.00)		
肿瘤最大径			1.212	0.271		1.263	0.261
>5 cm	51	40(78.43)			39(76.47)		
≤5 cm	41	28(68.29)			27(65.85)		
肿瘤 TNM 分期			7.105	0.008		7.077	0.009
I ~ II 期	40	24(60.00)			23(57.50)		
III 期	52	44(84.62)			43(82.69)		
病理分级			0.336	0.562		3.713	0.054
中、高分化	49	35(71.43)			31(63.27)		
低分化	43	33(76.74)			35(81.40)		
淋巴结转移			5.376	0.020		7.846	0.005
有	53	44(83.02)			44(83.02)		
无	39	24(61.54)			22(56.41)		

2.3 METTL16、MAT2A 表达与胃癌患者生存预后的关系 随访期间无失访,死亡患者例数 28 例,3 年总体生存率为 69.56%(64/92)。METTL16 阳性组及阴性组 3 年总体生存率分别为 63.24%(43/68)、87.50%(21/24),平均生存时间分别为(30.26±2.33)、(33.95±2.51)个月。METTL16 阳性组的生存预后差于 METTL16 阴性组(Log-Rank $\chi^2 = 3.913, P = 0.011$);MAT2A 阳性组及阴性组 3 年总体生存率分别为 60.61%(40/66)、92.31%(24/26),平均生存时间分别为(29.75±2.24)、(34.87±2.63)个月。MAT2A 阳性组的生存预后差于阴性组(Log-Rank $\chi^2 = 4.335, P = 0.002$)。见图 2。

2.4 单因素及多因素 COX 回归分析影响胃癌预后的因素 以胃癌患者生存预后情况为因变量(1=死亡,0=存活),以年龄(1为≥60岁,0为<60岁)、性别(1=男,0=女)、肿瘤位置(1=胃窦部,0=胃底贲门部)、肿瘤最大径(1为>5cm,0为≤5cm)、病理分级(1=中、高分化,0=低分化)、病理类型(1=腺癌,0

=腺鳞癌)、肿瘤 TNM 分期(1=Ⅲ期,0=Ⅰ~Ⅱ期)、淋巴结转移(1=有,0=无)、METTL16(1=阳性,0=阴性)、MAT2A(1=阳性,0=阴性)为自变量。单因素及多因素 COX 回归分析显示,胃癌组织中 METTL16 阳性、MAT2A 阳性、肿瘤分期Ⅲ期及淋巴结转移是影响胃癌患者预后的独立危险因素。见表 2、3。

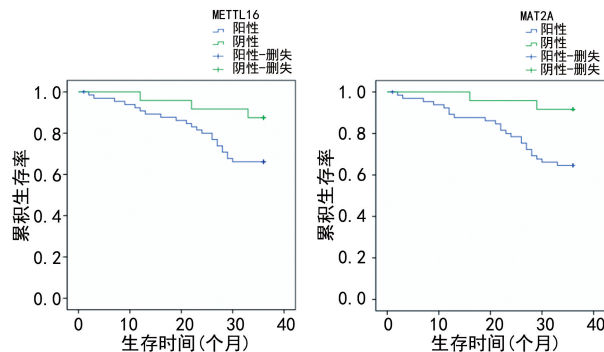


图 2 Kaplan-Meier 分析 METTL16、MAT2A 表达与胃癌患者生存预后的关系

表 2 单因素 COX 比例风险模型分析影响胃癌患者预后的危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	0.204	0.129	2.501	0.340	1.274	0.952~1.579
性别	0.167	0.132	1.601	0.529	1.182	0.912~1.531
肿瘤位置	0.158	0.141	1.256	0.568	1.171	0.888~1.544
肿瘤最大径	0.265	0.184	2.074	0.391	1.303	0.909~1.869
病理分级	0.344	0.176	3.820	0.109	1.411	0.999~1.992
病理类型	0.383	0.252	2.310	0.281	1.467	0.895~2.403
淋巴结转移	0.477	0.161	8.778	<0.001	1.611	1.175~2.209
肿瘤 TNM 分期	0.566	0.183	9.566	<0.001	1.761	1.230~2.521
METTL16 阳性	0.613	0.174	12.411	<0.001	1.846	1.313~2.596
MAT2A 阳性	0.579	0.169	11.738	<0.001	1.784	1.281~2.485

表 3 多因素 COX 比例风险模型分析影响胃癌患者预后的独立危险因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
肿瘤 TNM 分期	0.575	0.160	12.915	<0.001	1.777	1.299~2.432
淋巴结转移	0.478	0.154	9.634	<0.001	1.613	1.193~2.181
METTL16 阳性	0.609	0.176	11.973	<0.001	1.838	1.302~2.596
MAT2A 阳性	0.551	0.178	9.582	<0.001	1.735	1.224~2.459

3 讨论

胃癌是我国常见消化系统恶性肿瘤,每年新发病例 42.4 万例,死亡病例 29.8 万例^[7]。目前胃癌的治疗以手术治疗及辅助化疗治疗为主,但对于中晚期患者,即使经积极治疗,仍可发生肿瘤复发或转移,导致患者死亡^[8]。因此,深入探索胃癌疾病机制,寻找能够评估胃癌预后的肿瘤标志物,具有重要意义。胃癌的发生、发展与遗传和环境因素有关,涉及癌基因

过度激活,抑癌基因的失活及转录翻译过程的异常。肿瘤中存在 RNA 修饰异常的现象,如 m6A RNA 甲基转移酶的甲基化修饰可通过影响 RNA 的剪接、易位和稳定性,调节细胞发育、干细胞分化等过程^[9]。

METTL16 是一种 m6A 甲基转移酶,通过促进 RNA 的 m6A 修饰,甲基化小核糖核苷酸 U6、长链非编码 RNA 多个靶点。METTL16 在胰腺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中过度表达,其通过促进肿瘤细胞的恶性

增殖及转移,导致患者预后不良^[10-11]。本研究中,胃癌组织中 METTL16 表达明显升高,提示 METTL16 可能参与胃癌的肿瘤发生。研究表明,肿瘤中存在 METTL16 基因启动子区扩增突变的现象,引起肿瘤细胞微卫星不稳定及肿瘤内异质性的发生,导致肿瘤的恶性进展^[12]。本研究中,胃癌中 METTL16 的表达与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关,提示 METTL16 的表达升高参与促进胃癌的恶性增殖和转移。研究表明,胃癌中 METTL16 的表达升高能够促进细胞周期素激酶 D1 的表达,进而诱导胃癌肿瘤细胞 G₁ 期向 S 期转换,导致肿瘤细胞的过度增殖^[13]。此外, METTL16 能够通过甲基化修饰长链非编码 RNA 转移相关肺腺癌转录物 1,激活 β-连环蛋白及下游基质金属蛋白酶 9 的表达,促进肿瘤血管生成拟态及血管新生,导致肿瘤细胞的转移^[14-15]。本研究发现, METTL16 阳性表达的胃癌患者生存预后较差,是影响胃癌患者预后的独立危险因素,表明检测癌组织中 METTL16 的表达有助于评估患者的临床预后。METTL16 的表达升高导致顺铂等化疗药物治疗敏感性降低,因而筛选能够抑制 METTL16 的小分子药物,有助于改善肿瘤患者化疗耐药的形成,这可能是新的肿瘤治疗策略^[16]。

MAT2A 是甲硫氨酸循环中的限速酶,催化甲硫氨酸和三磷酸腺苷合成 S-腺苷蛋氨酸, S-腺苷蛋氨酸作为体内的重要甲基供体,参与多胺合成等细胞代谢过程^[17]。近年来发现,肝癌中 MAT2A 的表达上调,其可通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶,促进癌基因 c-MYC 的表达,导致肿瘤细胞的过度增殖^[18]。本研究中,胃癌组织中 MAT2A 表达升高,提示 MAT2A 可能与胃癌的肿瘤发生有关。MAT2A 表达上调的机制与转录后调控异常有关。研究发现,肿瘤发生时环状 RNA_0044516 表达异常升高,其作为分子海绵结合抑制微小 RNA-361 的表达及功能,导致微小 RNA-361 不能结合到 MAT2A mRNA 的 3' 非编码区, MAT2A mRNA 的稳定性增加,促进 MAT2A 的表达^[19]。本研究中, MAT2A 表达与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关,提示 MAT2A 参与促进胃癌的进展,其机制与 MAT2A 参与肿瘤代谢重编程有关。研究表明, MAT2A 通过增加受体相互作用蛋白 1 基因启动子区组蛋白 H3K4 甲基化水平,增加肿瘤细胞内甲硫氨酸循环活性,进而促进肿瘤相关巨噬细胞向 M1 型极化,促进肿瘤的免疫逃逸^[20]。此外,肿瘤中 MAT2A 通过激活磷酸腺苷激活的蛋白激酶,促进程序性细胞死亡蛋白 6 的表达,进而促进肿瘤细胞的过度增殖^[21]。本研究中, MAT2A 阳性表达的胃癌患者生存预后较差,并且是胃癌患者不良预后的独立危险因素,提示 MAT2A 的表达有助于评估胃癌患者的预后。有研究报道,胃癌中 MAT2A 的表达升高促进长链脂酰辅酶 A 合成酶 3 基因启动子区组 H3K4 三甲

基化,进而激活长链脂酰辅酶 A 合成酶 3 的表达,导致胃癌细胞铁死亡抗性的形成,降低肿瘤细胞对顺铂等化疗药的敏感性^[21-22]。因此,胃癌中 MAT2A 的高表达在胃癌的恶性进展中发挥重要作用,可能是胃癌治疗的潜在的靶标。

本研究中,胃癌组织中 METTL16 与 MAT2A 表达呈显著正相关,提示两者在胃癌发生、发展过程中可能存在协同的作用。研究表明, METTL16 作为甲基转移酶,能够与 MAT2A mRNA 结合,增加 MAT2A mRNA 的稳定性,促进 MAT2A 的表达^[23]。但目前两者在胃癌中的具体作用机制有待深入研究。

综上所述,胃癌中 METTL16、MAT2A 表达升高,两者表达与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关,均参与胃癌的发生、发展。METTL16、MAT2A 阳性表达是影响胃癌患者预后的危险因素,可作为新的反映胃癌预后的生物标志物。本研究也存在一定的不足,本研究样本量有限,随访时间较短,有待今后开展前瞻性、多中心大样本的临床实验来进一步完善,从而深入分析两者在胃癌中的临床意义。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 杨方正, 王浩, 王东升, 等. 围术期 ERAS 路径管理对胃癌患者近期及远期结局影响的单中心回顾性观察[J]. 中华医学杂志, 2020, (12): 922-927.
- [3] SATTERWHITE E R, MANSFIELD K D. RNA methyltransferase METTL16: targets and function[J]. Wiley Interdiscip Rev RNA, 2022, 13(2): 1681-1689.
- [4] SU R, DONG L, LI Y, et al. METTL16 exerts an m(6)A-independent function to facilitate translation and tumorigenesis[J]. Nat Cell Biol, 2022, 24(2): 205-216.
- [5] WANG K, FANG S, LIU Q, et al. TGF-β1/p65/MAT2A pathway regulates liver fibrogenesis via intracellular SAM[J]. EBioMedicine, 2019, 42(8): 458-469.
- [6] CHU P Y, WU H J, WANG S M, et al. MAT2A localization and its independently prognostic relevance in breast cancer patients[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(10): 456-467.
- [7] 邱海波, 曹素梅, 徐瑞华. 基于 2020 年全球流行病学数据分析中国癌症发病率、死亡率和负担的时间趋势及与美国和英国数据的比较[J]. 癌症, 2022, 41(4): 165-177.
- [8] 刘辉, 施俊. 晚期胃癌治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(23): 4226-4229.
- [9] SUN T, WU R, MING L. The role of m6A RNA methylation in cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112(9): 1086-1093.
- [10] ZENG X, ZHAO F, CUI G, et al. METTL16 antagonizes MRE11-mediated DNA end resection and confers synthetic lethality to PARP inhibition in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Nat Cancer, 2022, 3(9): 1088-1104.

- [11] ZHANG B, GU Y, JIANG G. Expression and prognostic characteristics of m(6) A RNA methylation regulators in breast cancer[J]. *Front Genet*, 2020, 11(7):6045-6057.
- [12] YEON S Y, JO Y S, CHOI E J, et al. Frameshift mutations in repeat sequences of ANK3, HACD4, TCP10L, TP53BP1, MFN1, LCMT2, RNMT, TRMT6, METTL8 and METTL16 genes in colon cancers[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(3):617-622.
- [13] WANG X K, ZHANG Y W, WANG C M, et al. METTL16 promotes cell proliferation by up-regulating cyclin D1 expression in gastric cancer[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(14):6602-6617.
- [14] BROWN J A, KINZIG C G, DEGREGORIO S J, et al. Methyltransferase-like protein 16 binds the 3'-terminal triple helix of MALAT1 long noncoding RNA[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(49):14013-14018.
- [15] LI Y, WU Z, YUAN J, et al. Long non-coding RNA MALAT1 promotes gastric cancer tumorigenicity and metastasis by regulating vasculogenic mimicry and angiogenesis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 395(3):31-44.
- [16] LAN Q, LIU P Y, BELL J L, et al. The emerging roles of RNA m(6) A methylation and demethylation as critical regulators of tumorigenesis, drug sensitivity, and resistance[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13):3431-3440.
- [17] SCARBOROUGH A M, FLAHERTY J N, HUNTER O V, et al. SAM homeostasis is regulated by CFI(m)-mediated splicing of MAT2A[J]. *Elife*, 2021, 10(9):125-131.
- [18] FRAU M, FEO F, PASCALE R M. Pleiotropic effects of methionine adenosyltransferases deregulation as determinants of liver cancer progression and prognosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 59(4):830-841.
- [19] CHEN Y W, DU Q R, HE Y J, et al. Circ_0044516 regulates miR-136/MAT2A pathway to facilitate lung cancer development[J]. *J Immunol Res*, 2021, 20(1):5510-5519.
- [20] ZHANG Y, YANG H, ZHAO J, et al. Activation of MAT2A-RIP1 signaling axis reprograms monocytes in gastric cancer[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(2):327-336.
- [21] MA M, KONG P, HUANG Y, et al. Activation of MAT2A-ACSL3 pathway protects cells from ferroptosis in gastric cancer[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 181(6):288-299.
- [22] ZHANG H, DENG T, LIU R, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemoresistance in gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):43-52.
- [23] ZHANG R, ZHANG Y, GUO F, et al. Knockdown of METTL16 disrupts learning and memory by reducing the stability of MAT2A mRNA[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):432-441.

(收稿日期:2022-10-22 修回日期:2023-03-18)

(上接第 1555 页)

- [10] WEI J, YANG L, WU Y N, et al. Serum mir-1290 and mir-1246 as potential diagnostic biomarkers of human pancreatic cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(6):1325-1333.
- [11] 楚丽, 要雪品, 梁艳, 等. miR-1246 对肺癌细胞放疗敏感性的调控及对放疗所致肺损伤的影响[J]. *重庆医学*, 2021, 50(17):2900-2905.
- [12] 赵莉, 曹阳阳, 宋秀英, 等. 高级别浆液性卵巢癌患者血清 miR-1246 和 miR-2278 检测水平的临床诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(5):69-72.
- [13] CAI L, ZHANG Q, DU L, et al. Silencing of mir-1246 induces cell cycle arrest and apoptosis in cisplatin-resistant ovarian cancer cells by promoting ZNF23 transcription[J]. *Cytogenet Genome Res*, 2021, 161(10):488-500.
- [14] 徐晓芳, 程黎明, 陈樑, 等. 血清人附睾蛋白 4 和共刺激分子 B7-H3 水平对宫颈癌术后患者预后的评估价值[J]. *贵州医科大学学报*, 2020, 45(9):1111-1116.
- [15] 陈晓悦, 余娜, 董玲玲, 等. 子宫内膜癌患者血浆溶血磷脂酸、血清癌抗原 125 及人附睾蛋白 4 的表达及临床意义[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(7):1261-1265.
- [16] DAI H Y, HU F, DING Y. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 in the patients with ovarian carcinoma: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(21):e25981.
- [17] 鞠明秀, 王纯雁. 卵巢癌患者绝经前后人附睾蛋白 4、糖类抗原 125 的差异性及卵巢癌风险预测模型指数的早期诊断效能分析[J]. *中国综合临床*, 2021, 37(1):79-84.
- [18] LIU Q, LIU D W, ZHENG M J, et al. Human epididymis protein 4 promotes P-glycoprotein-mediated chemoresistance in ovarian cancer cells through interactions with Annexin II [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(1):496.
- [19] 徐新强, 朱共元, 徐建国, 等. 腹腔镜结肠癌根治性手术的临床疗效及对血清电解质、血红素氧化酶-1 和人类软骨糖蛋白 39 的影响[J]. *癌症进展*, 2020, 18(11):1152-1170.
- [20] 杨华, 于晓红, 高海午. 子宫内膜癌组织中 COX-2、YKL-40、NF- κ B 的表达及临床意义[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(2):242-246.
- [21] HAO H, CHEN H, XIE L, et al. YKL-40 promotes invasion and metastasis of bladder cancer by regulating epithelial mesenchymal transition [J]. *Ann Med*, 2021, 53(1):1170-1178.
- [22] 徐新胜. PET/CT 联合血清 CEA、YKL-40 诊断卵巢癌的价值分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2021, 19(6):137-140.
- [23] 苗雨莉, 杨维霞, 付欣, 等. 卵巢癌患者血清人附睾蛋白 4、糖类抗原 125 及甲壳质酶蛋白-40 水平与病理特征的相关性[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(4):26-30.

(收稿日期:2022-11-12 修回日期:2023-03-12)