

## · 综述 ·

DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0182

## 脂肪质量和肥胖相关蛋白在肥胖相关肿瘤中的研究进展

李泽龙<sup>1,2,3</sup>, 黄俊伟<sup>2,3</sup>, 陈豪<sup>2,3</sup>, 应勇<sup>1,3</sup>, 谢洋<sup>1,3</sup>, 曾祥泰<sup>1,2,3</sup>✉

(1. 赣南医科大学第一附属医院甲状腺癌外科, 江西 赣州 341000; 2. 赣州市甲状腺肿瘤重点实验室, 江西 赣州 341000; 3. 赣南医科大学甲状腺疾病研究所, 江西 赣州 341000)

**【摘要】** 脂肪质量和肥胖相关蛋白 (FTO) 是首个被确认的肥胖易感基因, 其 RNA 去甲基化酶功能在肿瘤中作用复杂。FTO 通过调控 mRNA 的 m<sup>6</sup>A 修饰水平, 影响致癌基因稳定性和信号通路, 驱动肿瘤细胞代谢重编程、增殖、侵袭及化疗耐药。在肥胖相关肿瘤中, FTO 表达呈组织特异性: 在子宫内膜癌、结直肠癌、胰腺癌和乳腺癌中高表达, 通过激活免疫抑制微环境和糖酵解促进肿瘤进展; 在甲状腺癌中低表达, 通过调控铁死亡抑制恶变; 在卵巢癌和肝癌中则发挥促癌或抑癌的双重作用, 取决于分子背景和亚型。FTO 水平与肿瘤分期、转移及预后密切相关, 可作为新型预后标志物。靶向 FTO 的小分子抑制剂已在临床前模型中显现抗肿瘤潜力, 为肥胖相关肿瘤的精准干预提供新策略。文章综述 FTO 在肥胖相关肿瘤中的分子机制与转化前景, 为精准医疗策略提供理论支持。

**【关键词】** 脂肪质量和肥胖相关蛋白; m<sup>6</sup>A 去甲基化酶; 肥胖相关肿瘤; 治疗靶点; 卵巢癌; 甲状腺癌; 乳腺癌

### Research progress on fat mass and obesity-associated protein in obesity-related tumors

LI Zelong<sup>1,2,3</sup>, HUANG Junwei<sup>2,3</sup>, CHEN Hao<sup>2,3</sup>, YING Yong<sup>1,3</sup>, XIE Yang<sup>1,3</sup>, ZENG Xiangtai<sup>1,2,3</sup>✉

(1. Department of Thyroid Hernia Surgery, First Affiliated Hospital of Gannan Medical College, Ganzhou 341000, China; 2. Key Laboratory of Thyroid Tumor of Ganzhou, Ganzhou 341000, China; 3. Institute of Thyroid Diseases, Gannan Medical College, Ganzhou 341000, China)

Corresponding author: ZENG Xiangtai, E-mail: xiangtai.zeng@gmu.edu.cn

**【Abstract】** Fat mass and obesity-associated protein (FTO), the first identified obesity-susceptibility gene, exerts complex roles in tumors via its RNA demethylase function. Through modulation of N6-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) modification levels on mRNA, FTO influences the stability of oncogenes and related signaling pathways, thereby promoting metabolic reprogramming, proliferation, invasion, and chemoresistance in tumor cells. In obesity-related tumors, FTO expression exhibits tissue-specific patterns: it is highly expressed in endometrial, colorectal, pancreatic and breast cancers, where it facilitates tumor progression by activating an immunosuppressive microenvironment and glycolysis. Conversely, FTO expression is downregulated in thyroid cancer, inhibiting malignancy through the regulation of ferroptosis. Additionally, FTO exerts dual oncogenic or tumor-suppressive roles in ovarian and liver cancers, depending on molecular contexts and subtypes. FTO expression correlates closely with tumor staging, metastasis, and prognosis, underscoring its potential as a novel prognostic biomarker. Small-molecule inhibitors targeting FTO have demonstrated promising antitumor effects in preclinical models, presenting a new therapeutic strategy for precision intervention in obesity-associated cancers. This review summarizes the molecular mechanisms and translational prospects of FTO in obesity-related tumors, providing theoretical support for precision medical strategies.

**【Key words】** Fat mass and obesity-associated protein (FTO); m<sup>6</sup>A demethylase; Obesity-related tumors; Therapeutic targets; Ovarian cancer; Thyroid cancer; Breast cancer

肥胖是一种由多因素介导的慢性代谢性疾病, 其特征是能量摄入长期超过消耗导致的异常或过

度脂肪蓄积。根据中国成人肥胖诊断标准, 体质指数 (body mass index, BMI)  $\geq 28.0$  kg/m<sup>2</sup> 可判

收稿日期: 2025-06-09

基金项目: 国家自然科学基金 (82460498)

作者简介: 李泽龙, 硕士研究生, 研究方向: 甲状腺及甲状腺相关疾病, E-mail: zelongligmu@163.com; 曾祥泰, 通信作者, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向: 甲状腺及甲状旁腺相关疾病, E-mail: xiangtai.zeng@gmu.edu.cn

定为肥胖<sup>[1]</sup>。肥胖可引发身体结构异常、生理功能紊乱和机能障碍<sup>[2,3]</sup>，同时也是影响癌症死亡率的关键因素之一，随着全球超重/肥胖患病率持续上升，肥胖相关肿瘤负担也显著增加<sup>[4]</sup>。流行病学研究显示，肥胖至少与十余种癌症存在关联<sup>[4,5]</sup>，这些肿瘤的发病风险随BMI增加而升高，被统称为肥胖相关肿瘤。肥胖相关肿瘤在代谢方面具有显著的偏好性和特征，主要表现为糖酵解增强、脂代谢异常和慢性低度炎症。这些代谢变化为脂肪质量和肥胖相关蛋白（fat mass and obesity-associated protein, FTO）通过6-甲基腺嘌呤（N6-methyladenosine, m<sup>6</sup>A）去甲基化作用调控肿瘤进展提供了生物学基础<sup>[4,6]</sup>。

FTO在人体多种组织中表达，尤其在代谢活跃器官如脂肪组织、心脏及中枢神经系统中表达较高<sup>[7]</sup>。2007年GWAS研究首次揭示FTO基因多态性与BMI密切相关，推动了其作为肥胖易感基因的深入研究。后续研究证实，FTO编码的烷烃单加氧酶（alkane monooxygenase, AlkB）家族去甲基化酶通过调控m<sup>6</sup>A修饰参与能量代谢与脂肪细胞分化，成为肥胖-肿瘤交互作用的关键分子<sup>[8]</sup>。本文将从FTO的分子特性出发，系统阐述其在肥胖相关肿瘤中的调控网络（m<sup>6</sup>A修饰、信号通路、代谢免疫交互），分癌种总结其促癌或抑癌功能，并探讨其临床转化潜力。

## 1 FTO的结构与功能

FTO是一种AlkB家族的去甲基化酶，该家族成员在核酸去甲基化方面发挥关键作用，能够直接去除DNA和RNA碱基上的N-甲基修饰，从而调控基因表达、维持基因组稳定性以及参与RNA代谢过程<sup>[9]</sup>。作为AlkB家族的重要成员，FTO被认为是导致肥胖的首个且具有强相关性的基因，位于染色体16q12.2上，全长约410.50 kb，包含8个内含子和9个外显子<sup>[8]</sup>。FTO能够催化单链DNA和RNA中的去甲基化反应，特别是在3-甲基胸腺嘧啶和3-甲基尿嘧啶的去甲基化过程中发挥作用<sup>[10-11]</sup>。此外，FTO对m<sup>6</sup>A具有较高的亲和力，并且能够逆转信使RNA（messenger RNA, mRNA）中的m<sup>6</sup>A修饰，显示出m<sup>6</sup>A修饰的可逆性<sup>[12]</sup>。FTO主要通过去甲基化mRNA上的m<sup>6</sup>A修饰，影响关键基因的稳定性及信号通路活性，进而参与多种生理和病理过程，包括能量代谢、脂

肪细胞分化以及肿瘤发生发展等<sup>[8]</sup>。FTO基因编码的蛋白包含505个氨基酸，分子量约为58 282 Da，且在不同物种中高度保守<sup>[13]</sup>。FTO蛋白由C端结构域和N端结构域组成，这两个结构域的相互作用对FTO的催化活性至关重要。其中，N端结构域包含特定的核苷酸识别区域和一个独特的环结构，该环结构有助于FTO识别并结合甲基化的RNA底物，阻止未甲基化的DNA和RNA进入活性位点<sup>[11, 13]</sup>。FTO通过核输出蛋白2（exportin 2, XPO2）介导的核质穿梭动态调控不同RNA底物（如snRNA、mRNA）的m<sup>6</sup>A/N6, 2'-O-二甲基腺苷（N6, 2'-O-dimethyladenosine, m<sup>6</sup>Am）去甲基化。在细胞核内，FTO主要参与小核RNA（small nuclear RNA, snRNA）的m<sup>6</sup>A和m<sup>6</sup>Am去甲基化，而在细胞质中则主要参与mRNA的m<sup>6</sup>Am去甲基化<sup>[14-15]</sup>。基于上述分子特性，FTO在肥胖相关肿瘤中的调控网络呈现高度复杂性，下文将具体探讨其作用机制。

## 2 FTO在肥胖相关肿瘤中的调控机制

FTO通过动态调控mRNA m<sup>6</sup>A修饰水平，调控多条信号通路及关键基因表达，参与代谢重编程、免疫逃逸、干性维持、EMT、铁死亡抑制和化疗耐药等过程，在肥胖相关肿瘤中发挥促癌或抑癌作用（图1）。下文将分别从m<sup>6</sup>A修饰调控、信号通路激活及代谢-免疫-肥胖因子交互3个方面进行阐述。

### 2.1 m<sup>6</sup>A修饰与基因表达的调控

FTO作为一种m<sup>6</sup>A去甲基化酶，通过调控mRNA的m<sup>6</sup>A修饰水平，直接影响其稳定性，从而调控关键致癌基因的表达。MYC是一种重要的转录因子，其高表达能够促进细胞周期进展和增殖。FTO能通过去甲基化MYC mRNA，增强其稳定性，从而上调MYC蛋白表达<sup>[16]</sup>。此外，FTO还能通过调控细胞分裂周期25C蛋白（cell division cycle 25C, CDC25C）等的m<sup>6</sup>A修饰水平，进而调节肿瘤细胞的增殖和代谢重编程<sup>[17]</sup>。FTO与肥胖相关肿瘤紧密相连，在肿瘤的发生、发展和侵袭过程中扮演了重要角色。

### 2.2 信号通路的激活

FTO通过调控m<sup>6</sup>A修饰水平，影响关键基因

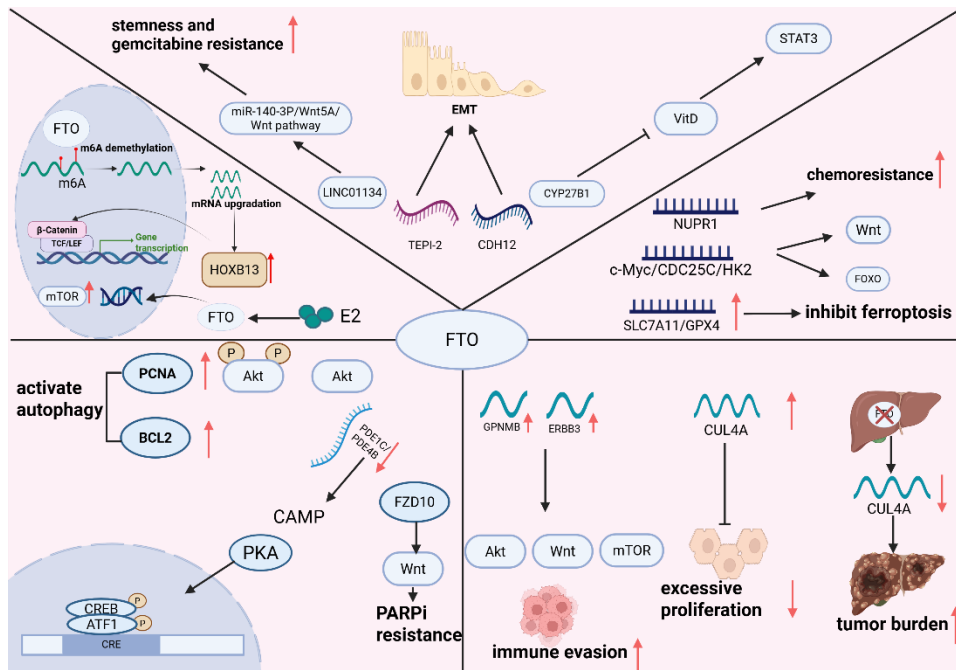


图1 FTO在肥胖相关肿瘤中的调控机制图

Figure 1 Regulatory mechanism of FTO in obesity-related tumors

的表达,从而激活多种信号通路,驱动肿瘤的代谢重编程、增殖、侵袭及转移。FTO能够稳定磷脂酰肌醇3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)信号通路中的关键基因mRNA,通过去甲基化修饰延长其半衰期,增加相应蛋白的表达水平。这种调控作用增强了PI3K/AKT信号通路的活性,促进了细胞的增殖和存活<sup>[18]</sup>。激活的PI3K/AKT和MAPK信号通路能促使FTO通过Cyclin D1促进细胞增殖、通过基质金属蛋白酶2/9(matrix metalloproteinase 2/9, MMP2/9)增强细胞侵袭<sup>[19]</sup>。FTO还能通过同源框B13(Homeobox B13, HOXB13)、卷曲类受体10(frizzled class receptor 10, FZD10)等靶标基因激活Wnt信号通路,促进肿瘤的侵袭、转移和化学治疗耐药<sup>[20-21]</sup>。此外,Wnt信号通路激活会诱导EZH2与 $\beta$ -catenin结合,从而抑制FTO的表达。FTO表达下调可升高MYC mRNA的m<sup>6</sup>A修饰水平,进而招募YTH结构域家族蛋白1(YTH N6-methyladenosine RNA binding protein F1, YTHDF1)结合促进其翻译,最终促进肿瘤细胞的糖酵解、增殖及肿瘤发生<sup>[22]</sup>。在缺氧条件下,FTO的表达上调,通过FTO-缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ )-细胞程序性死亡-配体1(programmed cell death ligand 1, PD-L1)途径促进

免疫抑制微环境形成,进而促进肿瘤的侵袭与转移并增强化学治疗耐药<sup>[23-24]</sup>。通过这些机制,FTO促进了肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,增强了肿瘤对治疗的耐受性,进而在肥胖相关肿瘤的发生发展中发挥着重要作用。

### 2.3 代谢、免疫与肥胖因子的交互作用

FTO在肥胖相关肿瘤中通过与代谢、免疫及肥胖因子的复杂交互作用,进一步调控肿瘤的恶性进展。己糖激酶2(hexokinase2, HK2)作为糖酵解途径中的限速酶,FTO能调控肿瘤代谢相关基因HK2的m<sup>6</sup>A修饰水平,通过代谢重编程为肿瘤细胞提供了必要的能量和生物合成原料,从而促进肿瘤细胞的增殖<sup>[25]</sup>。此外,FTO通过调控免疫相关基因的表达,影响肿瘤微环境中的免疫细胞活性。FTO能够通过调控PD-L1的表达,抑制免疫细胞的活性,促进肿瘤的免疫逃逸。PD-L1的高表达使得肿瘤细胞能够逃避免疫系统的攻击,从而增强了肿瘤的侵袭和转移能力<sup>[24]</sup>。肥胖因子如瘦素也对FTO的表达产生影响,这些因子在肥胖相关肿瘤中起到桥梁作用,通过调控FTO的表达进一步影响肿瘤细胞的生物学行为。例如,瘦素能通过激活信号传导及转录激活蛋白3(signal transducer and activator of transcription, STAT3)信号通路,上调FTO的表达,从而增强肿瘤细胞的

增殖和侵袭能力<sup>[26]</sup>。这种代谢、免疫与肥胖因子之间的复杂交互作用使 FTO 成为肥胖相关肿瘤发生发展中的关键调控因子。

### 3 FTO 在肥胖相关肿瘤中的作用

#### 3.1 子宫内膜癌

在子宫内膜癌中，癌组织中高表达的 FTO 能促进肿瘤细胞的增殖，且与患者生存率下降、肿瘤浸润及淋巴结转移正相关<sup>[19-20]</sup>。此外，FTO 还与哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）通路密切相关，Zhu 等<sup>[27]</sup>的研究表明雌激素可以促进 FTO 蛋白的核定位，进而促进子宫内膜癌细胞的增殖。FTO 在子宫内膜癌中复杂的调控机制使其有望作为潜在的治疗靶点，未来的研究应进一步探讨 FTO 在肥胖相关代谢紊乱与子宫内膜癌恶性转化之间所起到的桥梁作用。

#### 3.2 卵巢癌

在卵巢癌中，FTO 展现出复杂且矛盾的双重作用，其具体功能取决于分子背景。一方面，FTO 可作为肿瘤抑制因子，特异性的结合环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）水解酶 PDE1C（phosphodiesterase 1C, PDE1C）和 PDE4B（phosphodiesterase 4B, PDE4B）mRNA 的 3'UTR 区域，导致水解酶蛋白表达的显著下调，胞内 cAMP 升高，进一步激活 cAMP-蛋白激酶 A（protein kinase A, PKA）-环磷酸腺苷效应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein, CREB）通路。CREB 的激活促进了分化基因的表达，同时抑制干细胞转录因子 SRY-box 转录因子 2（SRY-box transcription factor 2, SOX2）/八聚体结合转录因子（octamer-binding transcription factor 4, OCT4），最终抑制卵巢癌干细胞的自我更新能力和肿瘤发生<sup>[28]</sup>。FTO 还能通过去除 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3）mRNA 的 m<sup>6</sup>A 修饰以增强其稳定性，促进 NLRP3 蛋白表达，进而激活半胱天冬酶 1（cysteine-aspartic acid protease, Caspase-1）。Caspase-1 切割细胞焦亡执行者（gasdermin D, GSDMD），生成活性片段 GSDMD-NT，GSDMD-NT 在细胞膜上形成孔道并释放促炎因子白细胞介素-1 $\beta$ （interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ）/IL-18，诱导细胞焦亡，最终逆转卵巢癌顺铂耐药性<sup>[29]</sup>。

另一方面，FTO 也表现出促癌特性。与非癌

性卵巢组织相比，卵巢肿瘤组织中 FTO 高表达显著增强 AKT 磷酸化，进而上调增殖标志物增殖细胞核抗原（proliferating cell nuclear antigen, PCNA）蛋白表达。同时，促凋亡蛋白细胞凋亡调节因子（BCL-2-associated X protein, Bax）下调而抗凋亡蛋白 B 淋巴细胞瘤-2（B-cell lymphoma-2, Bcl-2）上调，并使自噬关键基因 5（autophagy related 5, ATG5）表达上调，自噬激活为肿瘤细胞提供能量和代谢支持，通过调控增殖-凋亡-自噬三重协同效应驱动卵巢癌恶性进展<sup>[30]</sup>。此外，FTO 低表达通过增加 FZD10 mRNA 的 m<sup>6</sup>A 修饰，稳定 FZD10 表达并激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路，增强 DNA 同源重组修复能力，从而促进卵巢癌细胞对聚腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂（poly ADP-ribose polymerase inhibitors, PARPi）的耐药性<sup>[21]</sup>。FTO 在卵巢癌中的双重效应（抑癌/促癌）由细胞类型与微环境依赖性调控决定：在普通癌细胞中高表达且促癌，在癌症干细胞中低表达且抑癌，在 PARPi 耐药细胞中低表达且能诱导化疗耐药，这表明 FTO 的功能取决于靶细胞状态、治疗压力（如化疗耐药）及下游通路选择。FTO 的这种特性，为卵巢癌的治疗及化疗克服耐药提供了潜在的治疗策略。

#### 3.3 肝癌

在肝癌中，FTO 展现出双重作用。一方面，FTO 在肝癌中高表达，与患者的生存率和无病生存率呈负相关。其机制包括稳定糖蛋白非转移性黑色素瘤蛋白 B（glycoprotein non-metastatic melanoma protein B, GPNMB）mRNA，激活 AKT、细胞外调节蛋白激酶（extracellular regulated protein kinases, ERK）和 Wnt 信号通路来促进细胞增殖、迁移和侵袭，以及通过影响免疫微环境促进肿瘤生长和转移。GPNMB 被包装到肝癌细胞分泌的小囊泡中，这些小囊泡通过与 CD8<sup>+</sup>T 细胞表面的多配体蛋白聚糖 4（syndecan 4, SDC4）受体结合，抑制 T 细胞的激活，从而促进肿瘤的免疫逃避<sup>[31]</sup>。FTO 还能通过去甲基化修饰方式促进人表皮生长因子受体 3（human epidermal growth factor receptor 3, ERBB3）和微管蛋白  $\beta$ 4A IVa 类基因（tubulin beta 4A class IVa, TUBB4A）的 mRNA 稳定性，进而激活 AKT-mTOR 信号轴，促进肝癌细胞的存活及增殖，并维持肝癌细胞的骨架稳定性及迁移能力<sup>[32]</sup>。另一方面，FTO 在肝癌中也表现出抑癌作用，通过调控库林 4A（cullin 4A, CUL4A）mRNA 的稳

定性,抑制肝细胞过度增殖。并且,肝细胞特异性 FTO 缺失也会增加肿瘤负担<sup>[33]</sup>。值得注意的是,研究还表明,FTO 抑制剂 FB23/FB23-2 能够显著抑制肝癌细胞的增殖和迁移,促进其凋亡并影响其细胞骨架重排。体外实验和裸鼠移植瘤模型均显示 FB23-2 具有良好的治疗效果,提示 FTO 及其抑制剂可能成为未来肝癌治疗的潜在干预目标<sup>[32]</sup>。

### 3.4 结直肠癌

在结直肠癌中,FTO 的表达水平显著升高,发挥重要的促癌作用。FTO 通过 m<sup>6</sup>A 修饰调控致癌因子髓样锌指蛋白 1 (myeloid zinc finger 1, MZF1),上调 c-Myc 的表达,促进癌细胞增殖和侵袭<sup>[16]</sup>。它还能影响 CDC25C 在肿瘤细胞周期的 G2/M 期转换,促进细胞周期进展,增加细胞增殖能力。HK2 作为糖酵解途径中的关键限速酶,其高表达与肿瘤的恶性进展密切相关。FTO 的下调可激活叉头框 O 蛋白 (forkhead box O, FOXO) 信号通路,增加 HK2 的表达,从而增强肿瘤细胞的糖酵解能力,促进肿瘤的生长和进展<sup>[25]</sup>。高表达的 FTO 还能通过其去甲基化酶活性,特异性去除溶质载体家族 7 成员 11 (recombinant solute carrier family 7 member 11, SLC7A11) 和谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) mRNA 上的 m<sup>6</sup>A 修饰,上调 SLC7A11/GPX4 蛋白表达,使谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 合成并抑制脂质过氧化积累,帮助肿瘤细胞逃避铁死亡,促进其在氧化应激下的存活,导致结直肠癌进展<sup>[34]</sup>。此外,FTO 还能稳定核蛋白 1 (nuclear protein 1, NUPR1) 的表达,转录激活下游基因脂质运载蛋白 2 (lipocalin 2, LCN2) 和铁蛋白重链 1 (ferritin heavy chain 1, FTH1),降低细胞内游离铁水平,抑制铁死亡并诱导化疗耐药<sup>[35]</sup>。FTO 高表达与结直肠癌不良预后相关,靶向 FTO 或联合铁死亡诱导剂有望成为克服结直肠癌治疗抵抗的新策略。

### 3.5 胰腺癌

FTO 在胰腺癌组织中高表达,与患者不良预后密切相关。其机制包括降低组织因子通路抑制因子 2 (tissue factor pathway inhibitor 2, TFPI-2) mRNA 的 m<sup>6</sup>A 修饰水平,减少其稳定性,抑制 TFPI-2 表达,从而促进胰腺癌细胞增殖与侵袭<sup>[36]</sup>。当转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 信号激活时,FTO 表达上调,结合上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 关键转录因子锌指结构 E-box-结合同源框 1 (zinc finger

E-box-binding homeobox 1, ZEB1) mRNA,使 ZEB1 蛋白上调驱动 EMT 从而驱动胰腺癌侵袭转移和化学治疗抵抗<sup>[37]</sup>。FTO 还与胰腺癌的化疗耐药密切相关,通过减少 LINC01134 的 m<sup>6</sup>A 修饰以增强其稳定性,LINC01134 竞争性结合 miR-140-3p,促进 Wnt 家族成员 5A (Wnt family member 5A, Wnt5A) 表达,进而通过 miR-140-3p/Wnt5A/Wnt 通路激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号,增强胰腺癌细胞的干性特征和细胞周期进程,导致对吉西他滨的耐药性<sup>[38]</sup>。

### 3.6 甲状腺癌

在甲状腺乳头状癌 (papillary thyroid carcinoma, PTC) 中,FTO 基因的表达水平与肿瘤的发生、发展密切相关。研究表明,FTO 在 PTC 组织中的表达下调与肿瘤分级、淋巴结转移以及患者年龄等关键临床指标显著相关,提示 FTO 可能作为 PTC 的独立预后标志物<sup>[39]</sup>。FTO 低表达通过增加钙黏蛋白 12 (cadherin 12, CDH12) mRNA 的 m<sup>6</sup>A 修饰,增强胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 (insulin like growth factor 2 mRNA binding protein 2, IGF2BP2) 介导的 mRNA 稳定性,上调 CDH12 蛋白表达并促进神经钙黏蛋白/波形蛋白,抑制细胞间黏附分子 1,激活 EMT 通路,最终促进甲状腺癌侵袭转移<sup>[40]</sup>。FTO 通过 m<sup>6</sup>A 甲基化修饰靶向肿瘤蛋白 53 (tumor protein 53, TP53),从而影响 PTC 的信号传导和肿瘤转移能力。FTO 还参与 IL-6/两面神激酶 (Janus kinase, JAK) /STAT3 信号通路的调控,通过影响脂代谢和血脂水平,激活 IL-6/JAK/STAT3 信号通路,进而调控糖酵解过程,抑制肿瘤生长并增强免疫反应<sup>[26]</sup>。此外,FTO 过表达还可以通过激活 PTC 的铁死亡机制,进而阻止肿瘤的发展<sup>[41]</sup>。FTO 在甲状腺癌的发生、发展及预后中扮演着重要角色,可能成为 PTC 研究中一个具有潜力的生物标志物和治疗靶点。

### 3.7 乳腺癌

FTO 在乳腺癌中发挥多效性促癌作用。临床研究表明,FTO 在人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor 2, HER-2) 过表达型乳腺癌中表达最高,而在 Luminal A/B1 型中表达最低,其表达水平与曲妥珠单抗耐药性呈正相关<sup>[42-43]</sup>。III + IV 期乳腺癌患者血清 FTO 水平显著高于早期,且与肿瘤体积增大、淋巴结转移及不良预后密切相关,提示其作为诊断标志物的潜力<sup>[44]</sup>。

FTO 通过多种机制驱动乳腺癌进展。它能够激活 PI3K/AKT 信号通路,促进糖酵解代谢重编程,

增加 ATP 生成以支持肿瘤增殖<sup>[18]</sup>。在缺氧条件下, FTO 的表达上调, 激活 HIF-1 $\alpha$  信号通路, 通过磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (phosphoinositide-dependent protein kinase 1, PDK1) /AKT/STAT3 轴增加 PD-L1 的表达, 进而促进乳腺癌细胞的侵袭和转移<sup>[24]</sup>。此外, FTO 还与乳腺癌的化学治疗耐药有关, 抑制 FTO 的活性可以增强曲妥珠单抗在治疗乳腺癌中的效果<sup>[43]</sup>。高表达的 FTO 还能抑制 25- 羟基维生素 D<sub>3</sub> 1- $\alpha$ - 羟化酶 (cytochrome P450 27B1, CYP27B1) mRNA 稳定性, 使维生素 D 活化酶 CYP27B1 蛋白的表达下调, 进而导致 1, 25- 二羟维生素 D<sub>3</sub> [1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>, 1, 25- (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] 合成

减少。1, 25- (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 是维生素 D 受体的天然配体, 具有抑制肿瘤增殖、增强化疗敏感性的作用, 1, 25- (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 合成减少解除了对 STAT3 通路的抑制, STAT3 磷酸化增加, 转录激活下游促癌基因进而促进增殖并抑制凋亡, 降低肿瘤细胞对化学治疗药物的敏感性<sup>[45]</sup>。这些发现表明, FTO 通过表观遗传调控和代谢重塑在乳腺癌中发挥促癌作用, 靶向 FTO 或其调控网络可能为克服耐药、抑制转移提供新策略。

笔者对 FTO 在肥胖相关肿瘤中的表达与调控机制及其临床意义进行了总结, 见表 1。

表 1 FTO 在肥胖相关肿瘤中的表达趋势、调控机制及临床意义

Table 1 Expression patterns, regulatory mechanisms, and clinical significance of FTO in obesity-related tumors

癌种	FTO 表达趋势	主要调控机制	临床意义
子宫内膜癌	上调	通过去甲基化上调 HOXB13, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路; 雌激素促进 FTO 核定位并激活 mTOR 通路	与肥胖密切相关; FTO 为重要驱动因子, 有望用于早诊断及分型; 潜在治疗靶点
卵巢癌	上调	促进 AKT 磷酸化, 上调 PCNA/Bcl-2 等, 激活自噬	FTO 高表达与不良预后相关, 靶向抑制 FTO-AKT 轴可抑制增殖
	下调	增强 PDE1C/PDE4B mRNA 降解, 激活 cAMP/PKA/CREB 通路抑制癌干性; 增加 FZD10 稳定性激活 Wnt 通路, 诱导 PARPi 耐药	恢复 FTO 表达或激活 cAMP 通路有助于抑制癌干细胞; 抑制 Wnt 通路或恢复 FTO 表达可逆转 PARPi 耐药
肝癌	上调	稳定 GPNMB、ERBB3 等, 激活 AKT/Wnt/mTOR, 促进免疫逃逸	FTO 高表达与患者不良预后相关, 靶向 FTO 可抑制促癌效应
	下调	调控 CUL4A mRNA 稳定性, 抑制肝细胞过度增殖; 肝细胞特异性 FTO 缺失加重肿瘤负担	FTO 低表达可能加重肿瘤负荷; FB23-2 等抑制剂为潜在治疗策略
结直肠癌	上调	稳定 c-Myc、CDC25C、HK2 等 mRNA, 激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 与 FOXO 通路; 抑制铁死亡 (上调 SLC7A11/GPX4); 增强化疗耐药 (稳定 NUPR1)	FTO 表达水平与肿瘤恶性程度和生存率密切相关, 有望作为结直肠癌的预后预测指标及精准治疗的分子靶标
胰腺癌	上调	稳定 LINC01134, 激活 miR-140-3p/Wnt5A/Wnt 通路增强干性及吉西他滨耐药; 下调 TFPI-2 mRNA 稳定性, 促进 EMT	FTO 高表达与胰腺癌进展及化疗耐药显著相关, 抑制 FTO 可逆转其致瘤效应; 靶向 FTO 为克服吉西他滨耐药提供新策略
甲状腺癌	下调	下调 FTO 增强 CDH12 mRNA 稳定性, 激活 EMT; 调控 TP53 与 IL-6/JAK/STAT3 通路; 促进铁死亡抑制肿瘤	低表达 FTO 与恶性程度升高相关; 可作为独立预后标志物及干预靶点
乳腺癌	上调	激活 PI3K/AKT 与糖酵解通路; 缺氧下激活 HIF-1 $\alpha$ /PDK1/STAT3/PD-L1 轴; 抑制 CYP27B1 降低 VitD 合成增强 STAT3 活性	高表达与晚期、HER2+、三阴型、曲妥珠单抗耐药相关; 靶向 FTO 有助于克服耐药和免疫逃逸

## 4 讨论

综上所述, FTO 在子宫内膜癌、结直肠癌、胰腺癌、乳腺癌等肿瘤中呈现上调趋势, 而在甲状腺癌中表现为下调, 在卵巢癌及肝癌中则双向表达, 通过调控 m6A 修饰水平影响关键致癌基因的稳定性及信号通路活性, 进而驱动肿瘤细胞的代谢重编程、增殖、侵袭及化学治疗耐药。FTO 能够稳定 MYC、CDC25C 等基因的 mRNA, 激活 PI3K/AKT、Wnt 等信号通路, 促进肿瘤细胞增殖和存活。同

时, FTO 在肥胖相关肿瘤的代谢重编程、免疫调节与肥胖因子介导的信号轴中发挥多重交互调控作用, 如通过调控 HK2 影响肿瘤代谢, 通过调节 PD-L1 表达促进免疫逃逸, 且瘦素可上调 FTO 表达, 增强肿瘤细胞的增殖和侵袭能力。这些发现揭示了 FTO 在肥胖相关肿瘤中的促癌机制, 凸显了 FTO 在肿瘤进程中的关键地位。

FTO 作为潜在的治疗靶点具有显著优势, 其在多个肿瘤中的促癌作用为靶向治疗提供了新方向。然而, FTO 在不同组织背景下呈现促癌与抑

癌的双向调控效应，如在肝癌中既可促进肿瘤进展，也可通过调控特定基因抑制肝细胞过度增殖，这为靶向治疗带来了挑战。此外，现有研究存在一些局限性，FTO对于肥胖相关肿瘤的调控是否具有特异性与选择性仍缺乏相关研究。FTO对同一个肿瘤的不同细胞类型如卵巢癌、肝癌的调控，存在着明显的差异，这表明FTO的功能具有高度动态性与可塑性。FTO作为第一个被发现且与肥胖强相关的基因，对肥胖相关肿瘤代谢方面是否展现出显著的代谢调控偏好性，上述代谢调控特性在非肥胖相关肿瘤中是否具有相似的特异性与选择性，仍需要通过系统性比较FTO在肥胖与非肥胖相关肿瘤中的靶基因谱跨瘤种分析、微环境驱动机制验证及普适性靶点筛选等研究进一步阐明。

尽管如此，针对FTO的小分子抑制剂在肝细胞癌和胃癌的临床前模型中已展现出良好的抗肿瘤效果，表明FTO可作为其潜在的治疗靶点<sup>[32, 46]</sup>。FTO抑制剂的开发遵循了基于作用机制的理性设计策略，已发展出多种类型。底物竞争性抑制剂直接靶向FTO的结合位点，其代表包括首个被发现的天然产物抑制剂大黄酸，以及选择性显著优于大黄酸、能更有效区分FTO与其同源酶ALKBH5的甲氯芬那酸(meclofenamic acid, MA)<sup>[47]</sup>。2-酮戊二酸(2-Ketoglutaric acid, 2OG)竞争性抑制剂则占据FTO催化所需的2OG辅因子结合位点，以及还存在能同时阻断底物和2OG结合位点的双底物竞争型抑制剂恩他卡朋<sup>[48]</sup>。新一代高选择性抑制剂的出现如FB23-2，对包括激酶、蛋白酶及表观遗传调控蛋白等超过400种的致癌蛋白的FTO抑制展现出卓越的特异性，以及靶向肿瘤代谢通路的Dac51<sup>[49]</sup>。未来可以构建人源化免疫模型或类器官以突破免疫缺陷小鼠无法模拟微环境的局限性，以及解析组织特异性靶点网络并推动药效-毒性评估及早期临床试验，最终使患者受益。

## 5 结语与展望

FTO作为首种被确认的肥胖易感基因，在肥胖相关肿瘤中扮演着复杂且关键的角色。其通过调控m<sup>6</sup>A修饰影响多种致癌通路、代谢重编程及免疫微环境，进而促进或抑制肿瘤的发生发展。不同癌种中FTO呈现组织特异性表达及功能差异，提示其具有高度的动态调控性与治疗靶点潜力。

尽管已有研究揭示FTO在多种肥胖相关肿瘤中的功能，但其组织特异性机制、细胞类型依赖性效应以及与肥胖代谢轴的交互关系仍需进一步探索。未来可着力于开发基于肿瘤分型的选择性抑制剂以克服功能双向性矛盾，并探索其与免疫疗法、铁死亡诱导剂的协同效应。其次，还可以利用类器官模型及人源化小鼠验证体内疗效与安全性，结合多组学筛选肥胖特异性靶基因，解析FTO在能量代谢异常与肿瘤发生中的桥梁作用。深化FTO的临床转化研究，有望为突破肥胖相关肿瘤的治疗瓶颈提供新策略。

**利益冲突声明：**本研究未受到企业、公司等第三方资助，不存在潜在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 体重管理指导原则(2024年版)摘登[J].新医学, 2025, 56(6): 627-628. DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0165. Excerpt of Guidelines for Weight Management (2024 Edition) [J]. J New Med, 2025, 56(6): 627-628. DOI: 10.12464/j.issn.0253-9802.2025-0165.
- [2] JASTREBOFF A M, KOTZ C M, KAHAN S, et al. Obesity as a disease: the obesity society 2018 position statement [J]. Obesity (Silver Spring), 2019, 27(1): 7-9. DOI: 10.1002/oby.22378.
- [3] 赵琳琳, 崔曼, 李亚培, 等. 中青年健康体检人群肥胖与早发血管老化的相关性 [J]. 中南大学学报(医学版), 2024, 49(3): 408-416. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230361. ZHAO L L, CUI M, LI Y P, et al. Correlation between obesity and early vascular aging in middle-aged and young adult health check-up populations [J]. J Cent South Univ (Med Sci), 2024, 49(3): 408-416. DOI: 10.11817/j.issn.1672-7347.2024.230361.
- [4] AVGERINOS K I, SPYROU N, MANTZOROS C S, et al. Obesity and cancer risk: emerging biological mechanisms and perspectives [J]. Metabolism, 2019, 92: 121-135. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.11.001.
- [5] LAUBY-SECRETAN B, SCOCCIANTI C, LOOMIS D, et al. Body fatness and cancer: viewpoint of the IARC working group [J]. N Engl J Med, 2016, 375(8): 794-798. DOI: 10.1056/NEJMs1606602.
- [6] IYENGAR N M, GUCALP A, DANNENBERG A J, et al. Obesity and cancer mechanisms: tumor microenvironment and inflammation [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(35): 4270-4276. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4283.
- [7] FRAYLING T M, TIMPSON N J, WEEDON M N, et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity [J]. Science, 2007, 316(5826): 889-894. DOI: 10.1126/science.1141634.

- [8] YIN D, LI Y, LIAO X, et al. FTO: a critical role in obesity and obesity-related diseases [J]. *Br J Nutr*, 2023, 130 (10): 1657-1664. DOI: 10.1017/S0007114523000764.
- [9] PERRY G S, DAS M, WOON E C Y. Inhibition of AlkB nucleic acid demethylases: promising new epigenetic targets [J]. *J Med Chem*, 2021, 64 (23): 16974-17003. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01694.
- [10] GERKEN T, GIRARD C A, TUNG Y L, et al. The obesity-associated FTO gene encodes a 2-oxoglutarate-dependent nucleic acid demethylase [J]. *Science*, 2007, 318 (5855): 1469-1472. DOI: 10.1126/science.1151710.
- [11] HAN Z, NIU T, CHANG J, et al. Crystal structure of the FTO protein reveals basis for its substrate specificity [J]. *Nature*, 2010, 464 (7292): 1205-1209. DOI: 10.1038/nature08921.
- [12] JIA G, FU Y, ZHAO X, et al. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO [J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7 (12): 885-887. DOI: 10.1038/nchembio.687.
- [13] HUANG C, CHEN W, WANG X. Studies on the fat mass and obesity-associated (FTO) gene and its impact on obesity-associated diseases [J]. *Genes Dis*, 2022, 10 (6): 2351-2365. DOI: 10.1016/j.gendis.2022.04.014.
- [14] GULATI P, AVEZOV E, MA M, et al. Fat mass and obesity-related (FTO) shuttles between the nucleus and cytoplasm [J]. *Biosci Rep*, 2014, 34 (5): e00144. DOI: 10.1042/BSR20140111.
- [15] WEI J, LIU F, LU Z, et al. Differential m6A, m6Am, and m1A demethylation mediated by FTO in the cell nucleus and cytoplasm [J]. *Mol Cell*, 2018, 71 (6): 973-985.e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.011.
- [16] ZHANG Z, GAO Q, WANG S. Kinase GSK3 $\beta$  functions as a suppressor in colorectal carcinoma through the FTO-mediated MZF1/c-Myc axis [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25 (5): 2655-2665. DOI: 10.1111/jcmm.16291.
- [17] PHAN T, NGUYEN V H, SU R, et al. Targeting fat mass and obesity-associated protein mitigates human colorectal cancer growth in vitro and in a murine model [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1087644. DOI: 10.3389/fonc.2023.1087644.
- [18] ORTEGA M A, FRAILE-MARTÍNEZ O, ASÚNSOLO Á, et al. Signal transduction pathways in breast cancer: the important role of PI3K/Akt/mTOR [J]. *J Oncol*, 2020, 2020: 9258396. DOI: 10.1155/2020/9258396.
- [19] ZHANG Z, ZHOU D, LAI Y, et al. Estrogen induces endometrial cancer cell proliferation and invasion by regulating the fat mass and obesity-associated gene via PI3K/AKT and MAPK signaling pathways [J]. *Cancer Lett*, 2012, 319 (1): 89-97. DOI: 10.1016/j.canlet.2011.12.033.
- [20] ZHANG L, WAN Y, ZHANG Z, et al. FTO demethylates m6A modifications in HOXB13 mRNA and promotes endometrial cancer metastasis by activating the WNT signalling pathway [J]. *RNA Biol*, 2021, 18 (9): 1265-1278. DOI: 10.1080/15476286.2020.1841458.
- [21] FUKUMOTO T, ZHU H, NACARELLI T, et al. N6-methylation of adenosine of FZD10 mRNA contributes to PARP inhibitor resistance [J]. *Cancer Res*, 2019, 79 (11): 2812-2820. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-3592.
- [22] YANG X, SHAO F, GUO D, et al. WNT/ $\beta$ -catenin-suppressed FTO expression increases m6A of c-Myc mRNA to promote tumor cell glycolysis and tumorigenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12 (5): 462. DOI: 10.1038/s41419-021-03739-z.
- [23] WEI M, BAI J W, NIU L, et al. The complex roles and therapeutic implications of m6A modifications in breast cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 8: 615071. DOI: 10.3389/fcell.2020.615071.
- [24] WANG S, ZHANG X, CHEN Q, et al. FTO activates PD-L1 promotes immunosuppression in breast cancer via the m6A/YTHDF3/PDK1 axis under hypoxic conditions [J]. *J Adv Res*, 2024: S2090-1232 (24) 00604-0. DOI: 10.1016/j.jare.2024.12.026.
- [25] YE M, CHEN J, LU F, et al. Down-regulated FTO and ALKBH5 co-operatively activates FOXO signaling through m6A methylation modification in HK2 mRNA mediated by IGF2BP2 to enhance glycolysis in colorectal cancer [J]. *Cell Biosci*, 2023, 13 (1): 148. DOI: 10.1186/s13578-023-01100-9.
- [26] JOHNSON D E, O'KEEFE R A, GRANDIS J R. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 15 (4): 234-248. DOI: 10.1038/nrcclinonc.2018.8.
- [27] ZHU Y, SHEN J, GAO L, et al. Estrogen promotes fat mass and obesity-associated protein nuclear localization and enhances endometrial cancer cell proliferation via the mTOR signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2016, 35 (4): 2391-2397. DOI: 10.3892/or.2016.4613.
- [28] HUANG H, WANG Y, KANDPAL M, et al. FTO-dependent N6-methyladenosine modifications inhibit ovarian cancer stem cell self-renewal by blocking cAMP signaling [J]. *Cancer Res*, 2020, 80 (16): 3200-3214. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-4044.
- [29] ZHANG F, ZHU T, GAN L, et al. FTO triggers NLRP3/GSDMD-dependent pyroptosis to enhance cisplatin-sensitivity in ovarian cancer [J]. *Cell Signal*, 2025, 131: 111698. DOI: 10.1016/j.cellsig.2025.111698.
- [30] ZHAO L, KONG X, ZHONG W, et al. FTO accelerates ovarian cancer cell growth by promoting proliferation, inhibiting apoptosis, and activating autophagy [J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216 (9): 153042. DOI: 10.1016/j.prp.2020.153042.
- [31] CHEN A, ZHANG V X, ZHANG Q, et al. Targeting the oncogenic m6A demethylase FTO suppresses tumorigenesis and potentiates immune response in hepatocellular carcinoma [J]. *Gut*, 2024, 74 (1): 90-102. DOI: 10.1136/gutjnl-2024-331903.
- [32] JIANG L, LIANG R, LUO Q, et al. Targeting FTO suppresses hepatocellular carcinoma by inhibiting ERBB3 and TUBB4A expression [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 226: 116375. DOI: 10.1016/j.bcp.2024.116375.
- [33] MITTENBÜHLER M J, SAEDLER K, NOLTE H, et al. Hepatic FTO is dispensable for the regulation of metabolism but counteracts HCC development *in vivo* [J]. *Mol Metab*, 2020,

- 42 : 101085. DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101085.
- [34] QIAO Y, SU M, ZHAO H, et al. Targeting FTO induces colorectal cancer ferroptotic cell death by decreasing SLC7A11/GPX4 expression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2024, 43 ( 1 ): 108. DOI: 10.1186/s13046-024-03032-9.
- [35] XU C, SHEN T, FENG L, et al. FTO facilitates colorectal cancer chemoresistance via regulation of NUPRI-dependent iron homeostasis [J]. *Redox Biol*, 2025, 83 : 103647. DOI: 10.1016/j.redox.2025.103647.
- [36] WANG W, HE Y, ZHAI L L, et al. m6A RNA demethylase FTO promotes the growth, migration and invasion of pancreatic cancer cells through inhibiting TFPI-2 [J]. *Epigenetics*, 2022, 17 ( 12 ): 1738-1752. DOI: 10.1080/15592294.2022.2061117.
- [37] ZHAO L, CHEN G, LI D, et al. Baicalein disrupts TGF- $\beta$ -induced EMT in pancreatic cancer by FTO-dependent m6A demethylation of ZEB1 [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2025, 1872( 5 ): 119969. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2025.119969.
- [38] LU J, YANG Y, LIU X, et al. FTO-mediated LINC01134 stabilization to promote chemoresistance through miR-140-3p/WNT5A/WNT pathway in PDAC [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14 ( 11 ): 713. DOI: 10.1038/s41419-023-06244-7.
- [39] TIAN R, ZHANG S, SUN D, et al. M6A demethylase FTO plays a tumor suppressor role in thyroid cancer [J]. *DNA Cell Biol*, 2020. DOI: 10.1089/dna.2020.5956.
- [40] CHEN Z, ZHONG X, XIA M, et al. FTO/IGF2BP2-mediated N6 methyladenosine modification in invasion and metastasis of thyroid carcinoma via CDH12 [J]. *Cell Death Dis*, 2024, 15 ( 10 ): 733. DOI: 10.1038/s41419-024-07097-4.
- [41] 田宏友, 程璐, 任艳, 等. m6A 甲基化修饰在甲状腺癌发生发展中的作用研究进展 [J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33 ( 11 ): 1883-1889. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.015.
- TIAN H Y, CHENG L, REN Y, et al. Research progress on the role of m6A methylation modification in the occurrence and development of thyroid cancer [J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33 ( 11 ): 1883-1889. DOI: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.11.015.
- [42] 谭爱花. FTO 在人乳腺癌中的表达及其对乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭力的影响 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2016.
- TAN A H. Expression of FTO in human breast cancer and its effect on proliferation, migration and invasion of breast cancer cells [D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2016.
- [43] 纪琳娣, 徐婷娟, 殷梧, 等. m6A 去甲基酶 FTO 促进 HER2 阳性乳腺癌细胞对曲妥珠单抗耐药 [J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56 ( 12 ): 1885-1890. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.12.008.
- JI L D, XU T J, YIN W, et al. m6A Demethylase FTO promotes trastuzumab resistance in HER2-positive breast cancer cells [J]. *J Anhui Med Univ*, 2021, 56 ( 12 ): 1885-1890. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.12.008.
- [44] MI J, ZHANG H, CAO W, et al. FTO, PIK3CB serve as potential markers to complement CEA and CA15-3 for the diagnosis of breast cancer [J]. *Medicine ( Baltimore )*, 2023, 102 ( 42 ): e35361. DOI: 10.1097/MD.00000000000035361.
- [45] QIN Y, ZENG H, DONG Z, et al. FTO promotes breast cancer development via inhibiting CYP27B1/1, 25-dihydroxyvitamin D3 asis in m6A-dependent manner [J]. *Int J Biol Macromol*, 2025, 319 ( Pt 3 ): 145464. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2025.145464.
- [46] JIN G, SONG Y, FANG S, et al. hnRNP-mediated pathogenic alternative splicing drives gastric cancer progression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2025, 44 ( 1 ): 8. DOI: 10.1186/s13046-024-03264-9.
- [47] HUANG Y, XIA W, DONG Z, et al. Chemical inhibitors targeting the oncogenic m6A modifying proteins [J]. *Acc Chem Res*, 2023, 56 ( 21 ): 3010-3022. DOI: 10.1021/acs.accounts.3c00451.
- [48] PRAKASH M, ITOH Y, FUJIWARA Y, et al. Identification of potent and selective inhibitors of fat mass obesity-associated protein using a fragment-merging approach [J]. *J Med Chem*, 2021, 64 ( 21 ): 15810-15824. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01107.
- [49] LIU Z, DUAN Z, ZHANG D, et al. Structure-activity relationships and antileukemia effects of the tricyclic benzoic acid FTO inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2022, 65 ( 15 ): 10638-10654. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c00848.

(责任编辑: 郑巧兰)