

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2024-06-006

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

IHC 联合数据库分析 METTL3 在非小细胞肺癌中的表达及预后价值

黄丽云, 黄启涛, 颜淑梅, 冯沿芬, 符鉴昌

(中山大学肿瘤防治中心, 广州 510060)

摘要 目的 探讨甲基转移酶样蛋白 3 (METTL3) 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中的表达, 以及其与临床病理参数、预后的关系。方法 本研究基于 IHC 检测联合多源数据库分析 METTL3 在 NSCLC 中的表达水平及其与临床病理参数和预后的关系。结果 METTL3 在 NSCLC 中普遍表达升高, 且与肿瘤 N 分型和 TNM 分期密切相关 ($P < 0.05$)。METTL3 高表达的 NSCLC 患者总生存期 (OS) 和无病生存期 (DFS) 显著短于低表达患者, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。针对不同临床分级指标进行生存分析发现, METTL3 高表达与 TNM I、TNM II 期患者和无淋巴结转移 (N0) 患者的生存期缩短显著相关 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示, METTL3 高表达为 NSCLC 患者预后不良的独立预测因子 ($P < 0.05$)。结论 METTL3 高表达可促进 NSCLC 发生发展, 增加患者 (尤其是早期) 不良预后的风险, METTL3 具有作为 NSCLC 预后预测及治疗靶点的潜能。

关键词: 甲基转移酶样蛋白 3; 非小细胞肺癌; 表达; 预后

中图分类号: R734.2

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2024)06-0040-11

METTL3 expression and prognostic value analysis in non-small cell lung cancer by IHC combined with database

HUANG Liyun, HUANG Qitao, YAN Shumei, FENG Yanfen, FU Jianchang

(Sun Yat-Sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

Abstract Objective To investigate the expression of methyltransferase-like 3 (METTL3) in non-small cell lung cancer and its relationship with clinicopathological parameters and prognosis. **Methods** Based on IHC detection and multi-source database, the expression level of METTL3 in NSCLC and its relationship with clinicopathological parameters and prognosis were analyzed in this study. **Results** METTL3 was generally expressed in NSCLC, and it is closely related to tumor N typing and TNM staging ($P < 0.05$). The overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of NSCLC patients with high expression of METTL3 were significantly shorter than those with low expression

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (82172813); 广东省医学科学技术研究基金项目 (A2019448)。

第一作者: 黄丽云, 本科, 初级技师, 研究方向为肺癌发生发展的分子机制。

通信作者: 符鉴昌, fujch@sysucc.org.cn。

METTL3 and the difference was statistically significant ($P < 0.001$). According to the survival analysis of different clinical grading indexes, it was found that the high expression of METTL3 was significantly related to the shortened survival time of TNM I, TNM II and patients without lymph node metastasis (NO) ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that the high expression of METTL3 was an independent predictor of poor prognosis in NSCLC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The high expression of METTL3 promotes the occurrence and development of NSCLC, and increases the risk of poor prognosis of patients (especially in the early stage). METTL3 has the potential as a prognostic and therapeutic target for NSCLC.

Keywords: methyltransferase-like 3; non-small cell lung cancer; expression; prognosis

肺癌是当前全球癌症死亡率最高的疾病。据GLOBOCAN数据库显示,2022年全球肺癌新发病例约221万例,同时肺癌相关死亡病例约180万例^[1],其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)占肺癌的80%~90%^[2]。NSCLC进一步细分为两大组织学类型:腺癌(ADC)和鳞状细胞癌(SCC)^[2]。近几十年来,手术切除、放疗、化疗、分子靶向治疗和免疫治疗等多种方法在NSCLC的临床治疗中获得很大进展,但由于早期诊断困难和缺乏有效的生物标志物,NSCLC的死亡率仍居高不下^[3-4]。因此,亟需寻找更有效的NSCLC生物标志物,以及建立更为精确的患者预后模型。

N⁶-甲基腺嘌呤(m⁶A)是哺乳动物mRNA中最常见的可逆修饰之一,其功能参与多种生理和疾病过程。既往的研究结果显示,甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase-like 3, METTL3)作为一种重要的m⁶A甲基转移酶,在乳腺癌^[5-7]、胃癌^[8-9]、卵巢癌^[10]、结直肠癌^[11]等多种恶性肿瘤中起到至关重要的作用。在肺癌研究中,前期有研究针对METTL3在肺腺癌细胞系中的生物学功能进行了探索,证实METTL3可诱导肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭相关的多种致癌蛋白表达上调^[12]。然而,METTL3在NSCLC中的表达及其临床意义尚未有系统研究报道。

本研究通过免疫组化(immunohistochemistry, IHC)检测中山大学肿瘤防治中心(Sun Yat-sen University Cancer Center, SYSUCC)NSCLC样本的METTL3蛋白表达水平,并结合多源数据库相关数据联合分析METTL3表达水平与NSCLC患者临床病

理参数和预后的关系。

1 材料和方法

1.1 临床样本来源

首先对保存于中山大学肿瘤防治中心的196例NSCLC患者(其中男146例,女50例,年龄30~77岁,中位年龄为59岁)肿瘤石蜡组织及瘤旁正常石蜡组织芯片进行IHC病理检测。本研究经中山大学肿瘤防治中心内部审查和中山大学肿瘤防治中心伦理委员会批准,并根据《赫尔辛基宣言》要求进行。所有患者均提供书面知情同意书,同意将其组织标本和医疗记录用于本研究。

纳入标准:①经病理检查证实为原发性NSCLC;②未经任何新辅助治疗而接受手术;③既往无其他恶性肿瘤或同时伴发其他恶性肿瘤;④获得患者完整的临床资料和长期随访信息。

排除标准:①穿刺活检或支气管镜钳取标本;②肺转移性癌。

1.2 免疫组织化学检测

NSCLC患者肿瘤组织及瘤旁正常组织采用10%多聚甲醛固定,石蜡包埋,然后制成组织芯片。石蜡切片在55℃下孵育4h,然后用二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化。切片用3%过氧化氢处理以阻断内源性过氧化物酶,然后用0.01M柠檬酸缓冲液(pH 6.0)进行抗原修复。接下来,用METTL3抗体孵育切片(1:100稀释;ab195352, Abcam),4℃过夜。用PBS冲洗后,用辣根过氧化物酶标记的二抗对切片进行染色,观察。

1.3 免疫反应评分评估(IRS)

免疫组织化学反应结果判定由两位病理医师独立阅片,综合判断评估所有染色切片的免疫反应性评分(IRS)。染色结果按以下标准评分。阳性肿瘤细胞百分比等级:0、1(1%~10%)、2(11%~50%)、3(51%~75%)、4(76%~100%);信号强度评分:0(无信号)、1(弱)、2(中等)、3(强)。每个病例的最终IRS(范围:0~12)通过将信号强度评分与阳性肿瘤细胞百分比等级相乘得到。根据IRS系统的中位数将所有NSCLC患者分为低表达组和高表达组。如两名病理医师的评分差异>3分时,标本将被重新采集评分。

1.4 在线数据库

Kaplan-Meier绘图仪(<http://www.kmplot.com>)是一个从GEO、EGA和TCGA数据库获取不同癌症mRNA和miRNA表达数据和生存相关信息的交互式数据库^[13-14]。本研究中,依据总生存率(OS)和首次进展率(FP)评估METTL3对肺癌患者的预后价值。根据肺癌数据集,采用自动选择最佳截止模式将1925例患者样本分为mRNA高表达组和mRNA低表达组,并通过K-M生存图进行评估。

1.5 统计学方法

采用受试者工作特征曲线(ROC)法确定METTL3表达的IRS截止值。采用SPSS 22.0统计软件进行数据分析。采用Pearson χ^2 检验分析METTL3表达与临床病理参数的相关性。采用Kaplan-Meier法评估OS和无疾病进展生存率(DFS),并采用Log-rank检验进行比较。采用Cox回归模型进行单因素和多因素分析,以确定独立的预后因素。采用Log-rank检验评价生存曲线之间的差异。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 METTL3表达与临床病理参数的关系

本研究通过Pearson χ^2 检验分析METTL3表达水平与临床病理参数之间的关系,进一步揭示METTL3在NSCLC中所发挥的作用。结果显示,METTL3的表达与TNM分期和淋巴结状态显著相关($P<0.05$),而METTL3的表达与年龄、性别、吸烟、肿瘤大小、组织学类型、组织学分级、肿瘤T分期等均无统计学意义($P>0.05$),结果如表1所示。

表1 NSCLC中METTL3蛋白表达与临床病理参数的关系

临床病理参数	病例数 (n=196)	METTL3蛋白表达				P
		低表达		高表达		
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	
年龄/岁						>0.05
<60	99	67	34.2	32	16.3	
≥60	97	67	34.2	30	15.3	
性别						>0.05
男	146	98	50.0	48	24.5	
女	50	36	18.4	14	7.1	
吸烟						>0.05
是	120	80	40.8	40	20.4	
否	76	54	27.6	22	11.2	
肿瘤大小/cm						>0.05
≤3.5	104	75	38.3	29	14.8	
>3.5	92	59	30.1	33	16.8	

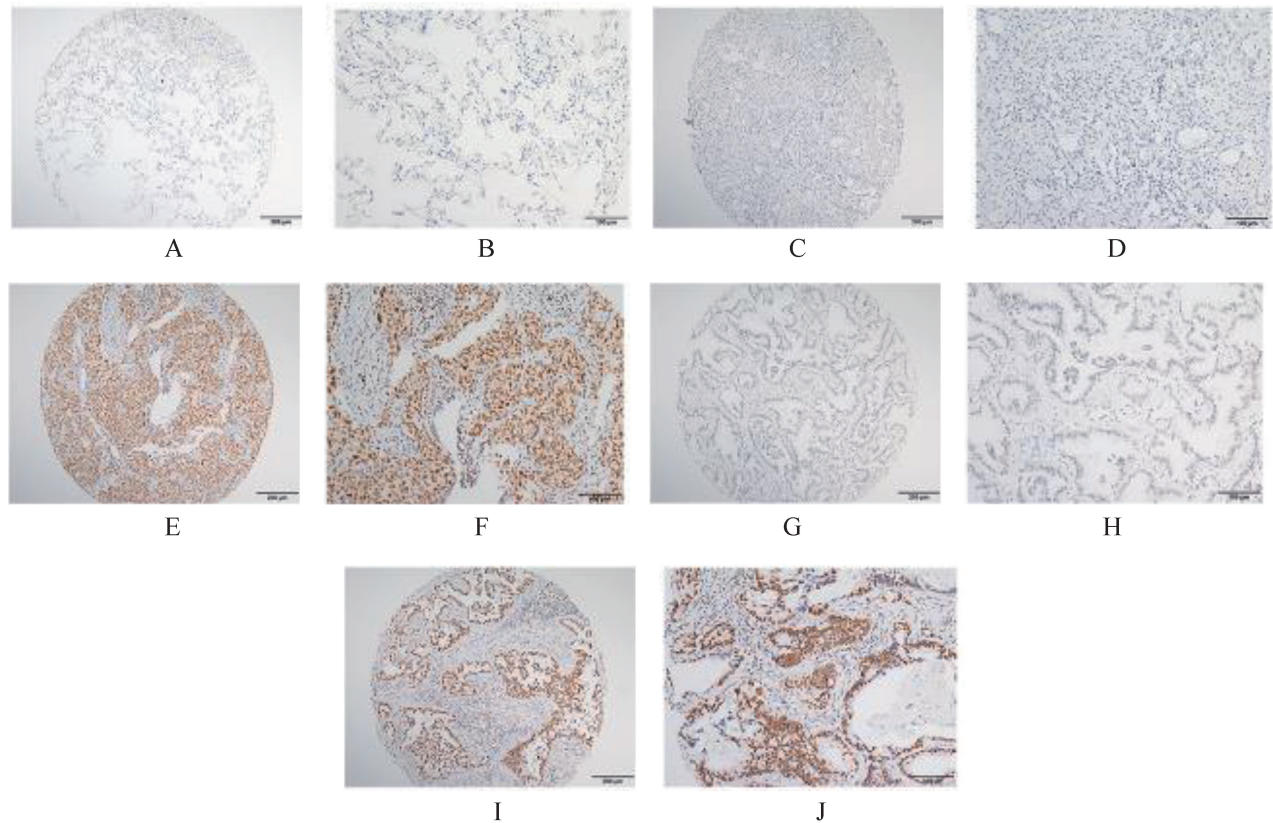
续表

临床病理参数	病例数 (n=196)	METTL3 蛋白表达				P
		低表达		高表达		
		n/例	占比/%	n/例	占比/%	
组织学类型						>0.05
腺癌(AC)	116	79	40.5	37	19.0	
鳞状细胞癌(SC)	63	43	22.1	20	10.3	
腺鳞癌(ASC)	14	9	4.6	5	2.6	
大细胞癌(LCC)	2	2	1.0	0	0.0	
组织学分化						>0.05
高分化(G1)	28	18	9.2	10	5.1	
中分化(G2)	79	58	29.6	21	10.7	
低分化(G3)	89	58	29.6	31	15.8	
肿瘤 T 分期						>0.05
T1	39	28	14.3	11	5.6	
T2	131	92	46.9	39	19.9	
T3	18	10	5.1	8	4.1	
T4	8	4	2.0	4	2.0	
淋巴结转移(N)						<0.05
N0	110	85	43.4	25	12.8	
N>0	86	49	25.0	37	18.9	
临床病理分期						<0.05
I	82	65	33.2	17	8.7	
II	57	36	18.4	21	10.7	
III	56	32	16.3	24	12.2	
IV	1	1	0.5	0	0.0	
脏层胸膜侵犯						>0.05
否	60	42	21.4	18	9.2	
是	136	92	46.9	44	22.4	
辅助化疗						>0.05
是	98	68	34.9	29	49.7	
否	97	65	33.3	33	16.9	

2.2 METTL3 免疫组化染色

本研究中, METTL3 IRS 的截止值为 8, 大于这个值的表达被认为是高表达, 反之则认为是低表达。既往研究^[5]结果表明, METTL3 蛋白定位在细胞核,

同样本研究 IHC 检测结果也显示, METTL3 主要在细胞核内表达, 并且在 NSCLC 肿瘤细胞中观察到阳性染色, 而在瘤旁正常组织中未观察到或呈现弱染色, 结果如图 1 所示。



注:A、B. METTL3 蛋白在 NSCLC 瘤旁正常组织中无信号或细胞核低表达(放大倍数 A 为 $\times 100$, B 为 $\times 200$); C、D. NSCLC 肿瘤细胞 METTL3 蛋白低表达(放大倍数 C 为 $\times 100$, D 为 $\times 200$); E、F. NSCLC 肿瘤细胞 METTL3 蛋白高表达(放大倍数 E 为 $\times 100$; F 为 $\times 200$); G、H. NSCLC 中腺癌细胞 METTL3 蛋白低表达(放大倍数 G 为 $\times 100$, H 为 $\times 200$); I、J. NSCLC 中腺癌细胞 METTL3 蛋白高表达(放大倍数 I 为 $\times 100$, J 为 $\times 200$)。

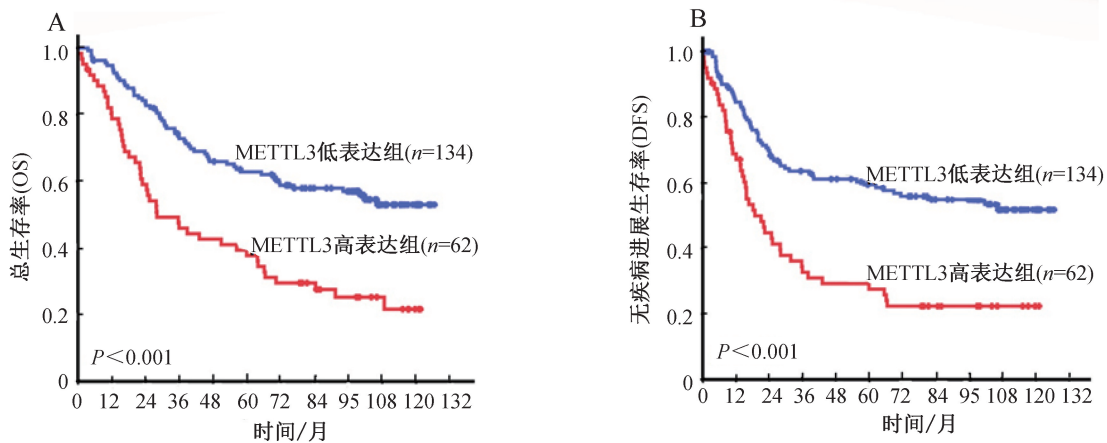
图1 免疫组化检测 METTL3 蛋白在 NSCLC 中的表达

2.3 METTL3 表达与生存

对 NSCLC 患者进行随访,中位随访时间为 31.5 (0.47~126.5)个月,无失访病例。随访结束时,105 例(54%)患者死于 NSCLC, 91 例(46%)患者存活。整个队列的 5 年 OS 和 DFS 分别为 54.9%和 49.3%,中位生存期(MST)分别为 71.6 个月和 58.1 个月。

本研究结果显示, METTL3 高表达患者的生存率明显低于 METTL3 低表达患者(OS:平均 52.3 个月 vs 85.7 个月, $P < 0.001$, DFS:平均 42.4 个月 vs 79.2 个月, $P < 0.001$),如图 2 和表 2 所示。此外,本研究根

据 TNM 分期标准第八版^[15]对 METTL3 表达在不同亚组 NSCLC 患者中的预后价值进行分层分析,结果显示, METTL3 高表达与 TNM I - II 期患者生存期缩短显著相关(生存期:平均 55.1 个月 vs 97.0 个月, $P < 0.001$, DFS:平均 48.0 个月 vs 91.4 个月, $P < 0.001$),如图 3A、3B 和表 2 所示。无淋巴结转移(NO)亚组也获得类似的结果(生存期:平均 66.5 个月 vs 101.2 个月, $P < 0.05$, DFS:平均 60.8 个月 vs 96.9 个月, $P < 0.05$),如图 3C、3D 和表 2 所示。



注:A. METTL3 蛋白低表达和高表达患者 OS 曲线;B. METTL3 蛋白低表达和高表达患者 DFS 曲线。

图2 NSCLC 中 METTL3 蛋白表达的 OS 和 DFS 曲线

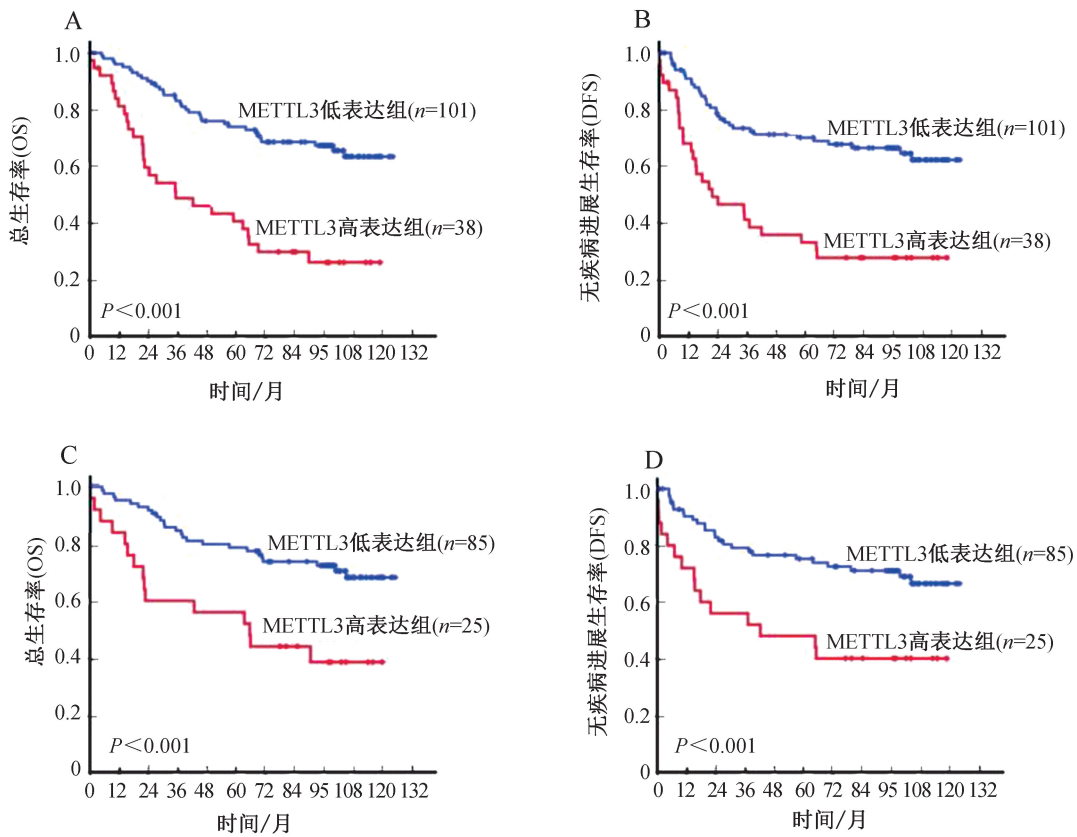
表2 NSCLC 中 METTL3 蛋白表达与 OS、DFS 的关系 (Kaplan-Meier 生存分析)

临床病理参数	n/例	DFS/月			OS/月		
		平均数	中位数	P	平均数	中位数	P
总表达				<0.05			<0.05
低表达	134	79.2	NR		85.7	NR	
高表达	62	42.4	18.8		52.3	28	
肿瘤分期 T1-2				<0.05			<0.05
低表达	120	81.4	NR		88.0	NR	
高表达	50	45.4	22.3		57.1	43.1	
肿瘤分期 T3-4				>0.05			>0.05
低表达	14	57.3	16.7		61.4	30.8	
高表达	12	24.0	15.4		27.4	15.7	
淋巴结转移 (N=0)				<0.05			<0.05
低表达	85	96.9	NR		101.2	NR	
高表达	25	60.8	43.1		66.5	66.1	
淋巴结转移 (N>0)				>0.05			>0.05
低表达	49	48.5	20.8		57.1	39.3	
高表达	37	28.3	15.7		42.7	27.8	
临床病理分期 I-II				<0.05			<0.05
低表达	101	91.4	NR		97	NR	
高表达	38	48	22.3		55.1	35.9	
临床病理分期 III-IV				<0.05			<0.05
低表达	33	42.1	17.3		50.2	31.4	
高表达	24	32.4	16.6		48	25.4	
组织学高分化 (G1)				<0.05			<0.05
低表达	18	117.9	NR		118.4	NR	

续表

临床病理参数	n/例	DFS/月			OS/月		
		平均数	中位数	P	平均数	中位数	P
高表达	10	44.1	18.1	<0.05	49.7	22.3	<0.05
组织学中/低分化(G2/G3)							
低表达	116	72.6	71.3		80.2	106.2	
高表达	52	41.7	18.8		52.6	35.6	

注:NR 表示未获得结果。



注:A.临床病理分期 I - II 期患者 METTL3 蛋白低表达和高表达的 OS 曲线;B.临床病理分期 I - II 期患者 METTL3 蛋白低表达和高表达的 DFS 曲线;C.NO 患者 METTL3 蛋白低表达和高表达的 OS 曲线;D.NO 患者 METTL3 蛋白低表达和高表达的 DFS 曲线。

图 3 NSCLC 中 METTL3 蛋白表达的分层分析

2.4 单因素和多因素 Cox 回归分析

通过 Cox 回归分析进一步评估 METTL3 在 NSCLC 患者预后中的预测价值。单因素分析结果显示, METTL3 表达、TNM 分期、肿瘤大小、组织学分级与 OS 显著相关;通过多因素 Cox 回归分析对这些因素进一步分析结果显示, TNM 分期和 METTL3 表达

是 NSCLC 的独立预后因素。因此, METTL3 高表达可作为 NSCLC 患者预后不良的重要指标(OS: 风险比为 1.965, 95%CI 为 1.322 ~ 2.921, $P < 0.05$), 结果如表 3 所示。同样对 DFS 数据分析也得到了类似的结果(DFS: 风险比为 2.001, 95%CI 为 1.343 ~ 2.980, $P < 0.05$), 结果如表 4 所示。

表 3 影响 NSCLC 患者 OS 的临床病理变量的单因素和多因素分析

临床病理参数	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄/岁(≥60 vs<60)	1.114	0.759~1.634	>0.05			
性别(男 vs 女)	1.107	0.710~1.724	>0.05			
吸烟(是 vs 否)	1.057	0.713~1.567	>0.05			
肿瘤大小/cm(>3.5 vs≤3.5)	1.584	1.079~2.326	<0.05	1.197	0.797~1.798	>0.05
组织学类型(AC/SC/A-SC/LCC)	1.052	0.794~1.393	>0.05			
组织学分化(G3/G2/G1)	1.530	1.142~2.050	<0.05	1.343	0.974~1.850	>0.05
临床病理分期(Ⅲ/Ⅱ/Ⅰ)	1.918	1.535~2.395	<0.05	1.707	1.353~2.155	<0.05
脏层胸膜侵犯(是 vs 否)	1.453	0.937~2.251	>0.05			
辅助化疗(是 vs 否)	1.364	0.929~2.003	>0.05			
METTL3 表达(高/低)	2.406	1.633~3.544	<0.05	1.965	1.322~2.921	<0.05

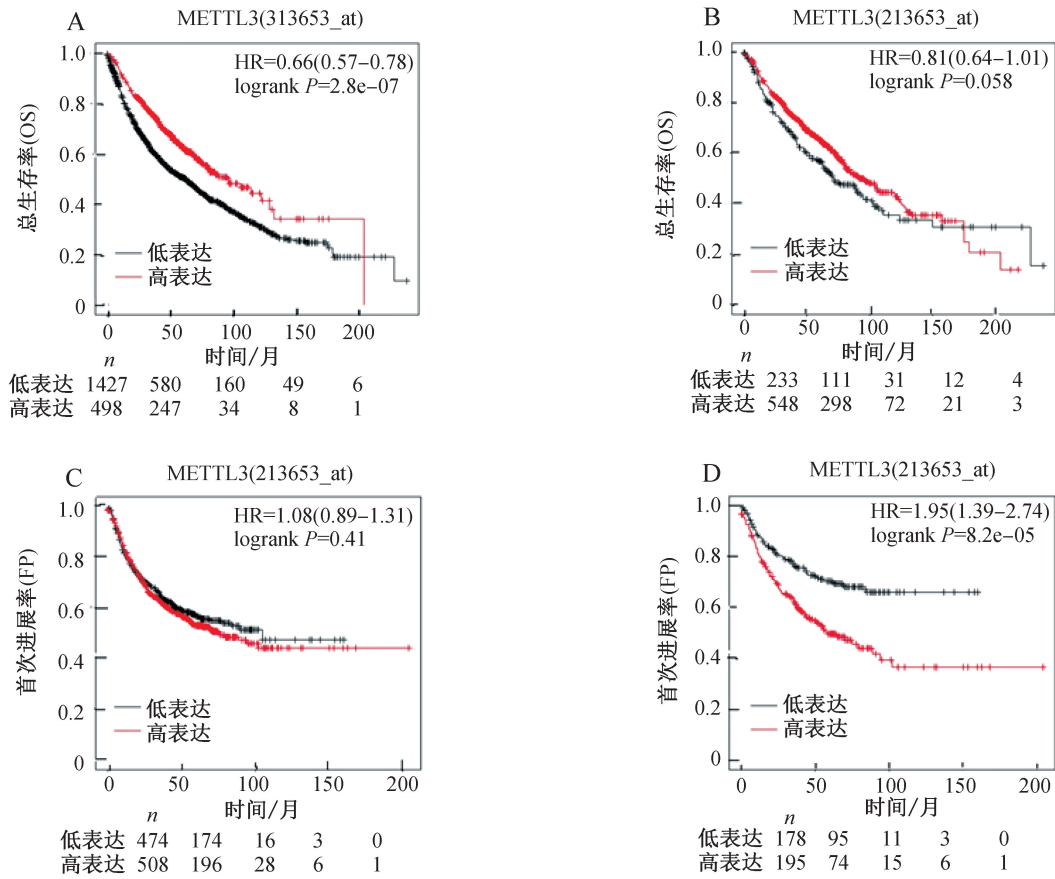
表 4 影响 NSCLC 患者 DFS 的临床病理变量的单因素和多因素分析

临床病理参数	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄/岁(≥60 vs<60)	1.031	0.703~1.512	>0.05			
性别(男 vs 女)	1.181	0.758~1.840	>0.05			
吸烟(是 vs 否)	1.140	0.769~1.691	>0.05			
肿瘤大小/cm(>3.5 vs≤3.5)	1.516	1.032~2.225	<0.05	1.118	0.748~1.671	>0.05
组织学类型(AC/SC/A-SC/LCC)	1.037	0.784~1.370	>0.05			
组织学分化(G3/G2/G1)	1.525	1.143~2.035	<0.05	1.306	0.956~1.785	>0.05
临床病理分期(Ⅲ/Ⅱ/Ⅰ)	1.949	1.560~2.435	<0.05	1.739	1.352~2.235	<0.05
脏层胸膜侵犯(是 vs 否)	1.414	0.913~2.191	>0.05			
辅助化疗(是 vs 否)	1.554	1.057~2.284	<0.05	1.047	0.687~1.595	>0.05
METTL3 表达(高/低)	2.397	1.626~3.535	<0.05	2.001	1.343~2.980	<0.05

2.5 在线数据库分析验证

通过 Kaplan-Meier 绘图仪进一步验证肺癌组织 METTL3 mRNA 表达水平的预后价值。分析发现: ①METTL3 mRNA 高表达与无淋巴结转移肺癌患者的 FP 降低显著相关(风险比为 1.95, 95%CI 为 1.39~2.74, $P=8.2e-05$), 结果如图 4D 所示, 这与免疫组化检测 METTL3 蛋白表达对患者生存亚组的分析结果一致。②相比 METTL3 mRNA 低表达患者, 高表达肺癌患者 OS 更高(风险比为 0.66, 95%CI 为

0.57~0.78, $P=2.8e-07$), 结果如图 4A 所示。但是, 与无淋巴转移肺癌患者的 OS ($P=0.058$) 以及所有肺癌患者的 FP ($P=0.41$) 无关, 差异无统计学意义, 结果如图 4B、4C 所示。这种不一致可能是由于不同的实验设计(如患者选择标准和研究方法的设计等)导致。此外, 虽然 mRNA 的表达水平间接可反应所翻译的蛋白质水平, 但并不能代表最终翻译的蛋白质数量和活性。



注:A.肺癌患者 METTL3 表达水平与 OS 的相关性;B. NO 肺癌患者 METTL3 表达水平与 OS 的相关性;
 C.肺癌患者 METTL3 表达水平与 FP 的相关性;D. NO 肺癌患者 METTL3 表达水平与 FP 的相关性。

图 4 NSCLC 患者 METTL3 mRNA 表达的预后意义 (Kaplan-Meier 生存分析)

3 讨论

METTL3 最初被认为是一种负责 N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 修饰的 RNA 甲基转移酶,在许多生物过程中,特别是肿瘤的发生和发展中起至关重要的作用^[16-18]。最近研究^[19]结果显示, METTL3 在肿瘤发生发展中的作用机制主要包括两种途径: m⁶A 依赖途径和非依赖 m⁶A 途径。例如,在结肠癌细胞中, METTL3 通过 m⁶A-IGF2BP2 途径促进 SOX2 的表达从而发挥致癌作用。而在肝细胞癌细胞, METTL3 通过 m⁶A-YTHDF2 途径抑制 SOCS2 的表达进而促进肿瘤进展^[20]。然而,肺癌中 METTL3 可不依赖于甲基转移酶活性和下游 m⁶A 解读蛋白,进而促进癌基因如表皮生长因子 EGFR 和 Hippo 通路效应蛋白 TAZ 的表达^[21-22]。最新研究^[22-24]表明, METTL3 的非依赖 m⁶A 途径主要与 eIF3 的表达密切相关,

METTL3 通过招募 eIF3 到独立于其甲基转移酶催化亚基的翻译起始复合物中来调控 mRNA 翻译。在大多数癌症中, METTL3 通常作为致癌基因促进细胞增殖。但是,也有部分研究^[25-27]显示相反结果,例如在肾细胞癌、子宫内膜癌和胶质母细胞瘤中, METTL3 通过抑制细胞增殖发挥抑癌作用。这一现象可能是由于肿瘤的异质性和 METTL3 功能的复杂性等因素导致。

目前,关于 METTL3 在 NSCLC 中的绝大多数研究^[28-29]都是基于基因组测序基础,进而试图阐明 METTL3 突变所导致的作用。很少有研究涉及 METTL3 表达的潜在预后意义以及与临床病理参数的关系。本研究发现,相比于瘤旁正常组织, METTL3 在 NSCLC 肿瘤组织中表达升高。此外, METTL3 在 NSCLC 患者中高表达与 TNM 分期和淋

巴结转移密切相关。更为重要的是,METTL3高表达的NSCLC患者的生存期明显短于低表达患者。这些结果提示,METTL3可能在NSCLC的发生发展中起重要作用。特别是针对肿瘤分期亚组的分析中,METTL3过表达与早期NSCLC患者(TNM I-II期和N0期)的生存期缩短显著相关。因此,METTL3表达可以有效区分N0期和TNM I-II期患者,提示其可能在NSCLC早期发展中发挥更显著作用。因此,针对METTL3的辅助干预治疗,对于METTL3高表达的早期NSCLC患者可能是非常有益的。

综上所述,METTL3高表达可以作为NSCLC,特别是早期NSCLC患者生存率的独立预测因子,并且METTL3高表达与NSCLC患者预后不良显著相关。当然,本研究存在一定的局限性,首先,这是一项回顾性研究,尚缺乏实验来阐明、验证其机制;其次,在线数据库中可用的数据相对有限,对于预测METTL3在NSCLC中的潜在预后价值存在一定局限性。

4 结论

本研究结果表明,METTL3在NSCLC组织中高表达,且METTL3高表达与NSCLC患者(尤其是早期)TNM分期、淋巴结转移及不良预后显著相关。因此,METTL3有望成为NSCLC新的预后预测因子和潜在治疗靶点。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.

[2] 张亚芳.非小细胞肺癌晚期的治疗进展[J]. *华夏医学*, 2014, 27(3):168-172.

[3] FUKUI T, YOKOI K. The role of surgical intervention in lung cancer with carcinomatous pleuritis[J]. *J Thorac Dis*, 2016, 8(Suppl 11):S901-S907.

[4] TORRE L A, SIEGEL R L, JEMAL A. Lung cancer statistics[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 893:1-19.

[5] DU Y Z, HOU G F, ZHANG H L, et al. SUMOylation of

the m⁶A-RNA methyltransferase METTL3 modulates its function[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(10):5195-5208.

- [6] XU C, WANG X, LIU K, et al. Structural basis for selective binding of m⁶A RNA by the YTHDC1 YTH domain[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(11):927-929.
- [7] 张华, 张良, 姚方辉, 等. METTL3在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. *中国现代普通外科进展*, 2022, 25(3):169-173.
- [8] LIN S, LIU J N, JIANG W, et al. METTL3 promotes the proliferation and mobility of gastric cancer cells[J]. *Open Med*, 2019, 14:25-31.
- [9] YUE B, SONG C L, YANG L X, et al. METTL3-mediated N⁶-methyladenosine modification is critical for epithelial-mesenchymal transition and metastasis of gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):142.
- [10] HUA W F, ZHAO Y, JIN X H, et al. METTL3 promotes ovarian carcinoma growth and invasion through the regulation of AXL translation and epithelial to mesenchymal transition[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2):356-365.
- [11] PENG W, LI J, CHEN R R, et al. Upregulated METTL3 promotes metastasis of colorectal Cancer via miR-1246/SPRED2/MAPK signaling pathway[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):393.
- [12] 魏文平, 王芳, 张丽华, 等. 甲基转移酶3在非小细胞肺癌组织中的表达及其临床意义[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(6):748-751.
- [13] NAGY Á, LÁNCZKY A, MENYHÁRT O, et al. Validation of miRNA prognostic power in hepatocellular carcinoma using expression data of independent datasets[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9227.
- [14] SAHA S K, BISWAS P K, GIL M, et al. High expression of TTYH3 is related to poor clinical outcomes in human gastric cancer[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(11):1762.
- [15] GOLDSTRAW P, CHANSKY K, CROWLEY J, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer[J]. *J Thorac Oncol*, 2016, 11(1):39-51.
- [16] WANG X, ZHAO B S, ROUNDTREE I A, et al. N(6)-

- methyladenosine modulates messenger RNA translation efficiency[J]. *Cell*,2015,161(6):1388-1399.
- [17] DENG X L, SU R, WENG H Y, et al. RNA N⁶-methyladenosine modification in cancers: current status and perspectives[J]. *Cell Res*,2018,28(5):507-517.
- [18] ZHANG S C, ZHAO B S, ZHOU A D, et al. m⁶A demethylase ALKBH5 maintains tumorigenicity of glioblastoma stem-like cells by sustaining FOXM1 expression and cell proliferation program[J]. *Cancer Cell*,2017,31(4):591-606.e6.
- [19] LI T, HU P S, ZUO Z X, et al. METTL3 facilitates tumor progression via an m⁶A-IGF₂BP₂-dependent mechanism in colorectal carcinoma[J]. *Mol Cancer*,2019,18(1):112.
- [20] CHEN M N, WEI L, LAW C T, et al. RNA N⁶-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS₂ [J]. *Hepatology*, 2018, 67(6):2254-2270.
- [21] LIN S B, CHOE J, DU P, et al. The m(6)a methyltransferase METTL3 promotes translation in human cancer cells [J]. *Mol Cell*,2016,62(3):335-345.
- [22] WU R F, JIANG D H, WANG Y Z, et al. N(6)-methyladenosine(m(6)A)methylation in mRNA with a dynamic and reversible epigenetic modification[J]. *Mol Biotechnol*, 2016,58(7):450-459.
- [23] COOTS R A, LIU X M, MAO Y H, et al. m⁶A facilitates eIF4F-independent mRNA translation[J]. *Mol Cell*,2017,68(3):504-514.
- [24] ZHENG W H, DONG X S, ZHAO Y, et al. Multiple functions and mechanisms underlying the role of METTL3 in human cancers[J]. *Front Oncol*,2019,9:1403.
- [25] DAI D J, WANG H Y, ZHU L Y, et al. N⁶-methyladenosine links RNA metabolism to cancer progression [J]. *Cell Death Dis*,2018,9(2):124.
- [26] LI X, TANG J Y, HUANG W, et al. The M⁶A methyltransferase METTL3:acting as a tumor suppressor in renal cell carcinoma [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(56):96103-96116.
- [27] LIU J, ECKERT M A, HARADA B T, et al. m⁶A mRNA methylation regulates AKT activity to promote the proliferation and tumorigenicity of endometrial cancer[J]. *Nat Cell Biol*,2018,20(9):1074-1083.
- [28] DU M J, ZHANG Y J, MAO Y S, et al. MiR-33a suppresses proliferation of NSCLC cells via targeting METTL3 mRNA[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 482(4):582-589.
- [29] JIN D, GUO J W, WU Y, et al. m⁶A mRNA methylation initiated by METTL3 directly promotes YAP translation and increases YAP activity by regulating the MALAT1-miR-1914-3p-YAP axis to induce NSCLC drug resistance and metastasis[J]. *J Hematol Oncol*,2021,14(1):32.

[收稿日期:2024-08-21]

[责任编辑:桂根浩 英文编辑:周寿红]