doi:10.11659/jjssx.06E025123

·临床研究·

METTL3、IREB2在非小细胞肺癌组织中的表达及意义

吴锦伟,承 婷 (无锡市第二人民医院肿瘤内科,江苏 无锡 214002)

[摘 要] **目的** 探讨甲基转移酶样蛋白3(METTL3)、铁反应元件结合蛋白2(IREB2)在非小细胞肺癌(NSCLC)组织中的表达及其临床意义。**方法** 本研究为回顾性队列研究,纳入2021年1月至2023年3月无锡市第二人民医院收治的102例NSCLC患者为研究对象,另选取100例肺部良性病变患者作为正常对照。RT-PCR法检测正常肺组织、癌组织及癌旁组织中METTL3、IREB2的表达水平。收集所有患者临床资料,分析METTL3、IREB2与NSCLC患者临床病理特征的关系;依据随访情况,将NSCLC患者分为生存组和死亡组,单因素分析及多因素*Cox*回归分析影响NSCLC患者预后的因素;绘制受试者工作特征(*ROC*)曲线,评估METTL3、IREB2对NSCLC患者预后的预测价值。**结果** NSCLC患者癌组织中METTL3的表达水平高于癌旁组织,而IREB2的表达水平低于癌旁组织,差异均具有统计学意义($P<0.001$)。与TNM分期Ⅰ~Ⅱ期和无淋巴结转移患者相比,Ⅲ~Ⅳ期和淋巴结转移患者的癌组织中METTL3表达水平显著升高,IREB2表达显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。多因素*Cox*回归分析结果显示,TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移、METTL3高表达及IREB2低表达均是影响NSCLC患者预后的独立危险因素($P<0.05$)。*ROC*曲线分析结果显示,NSCLC患者癌组织中METTL3、IREB2联合预测预后的曲线下面积(*AUC*)为0.865,敏感度89.30%,特异度78.36%,均高于二者单独预测。**结论** NSCLC患者癌组织中METTL3高表达、IREB2低表达与临床病理特征密切相关,是导致患者不良预后的独立危险因素,且二者联合对NSCLC患者不良预后具有较高的预测价值。

[关键词] 非小细胞肺癌;甲基转移酶样蛋白3;铁反应元件结合蛋白2;临床病理特征;预后
[中图分类号] R734.2;R446.6 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-06-24

Expression and significance of METTL3 and IREB2 in non-small cell lung cancer tissues

WU Jin-wei, CHENG Ting (Department of Oncology, Wuxi Second People's Hospital, Wuxi Jiangsu 214002, China)

Abstract: Objective To investigate the expression and clinical significance of methyltransferase-like protein 3 (METTL3) and iron responsive element binding protein 2 (IREB2) in non-small cell lung cancer (NSCLC) tissues. **Methods** This retrospective cohort study enrolled 102 NSCLC patients admitted to Wuxi Second People's Hospital from January 2021 to March 2023, and 100 patients with benign lung lesions served as the normal control. The expression levels of METTL3 and IREB2 in normal lung tissues, tumor tissues, and paracan-

[基金项目] 国家青年自然科学基金项目(82404192)
[通信作者] 承 婷,E-mail:chengting_ct@yeah.net

[8] 肖梦伟,李瑞玲,候琳琳,等.老年人工关节置换患者衰弱评估的研究进展[J].中华现代护理杂志,2024,30(26):3631-3636.doi:10.3760/cma.j.cn115682-20231128-02277.
[9] 吴常福,张 帅,孙宇航,等.骨科手术室外来器械植入物智能管理系统的构建与应用[J].医学理论与实践,2024,37(7):1254-1256.doi:10.19381/j.issn.1001-7585.2024.07.067.
[10] 刘瑞玲.护理管理模式干预对口腔种植患者医院感染情况的影响[J].医学信息,2019,32(13):169-171.doi:10.3969/j.issn.1006-1959.2019.13.055.
[11] Yang L, Yao T, Liu G, et al. Monitoring and control of medical air disinfection parameters of nosocomial infection system based on internet of things[J]. J Med Syst, 2019, 43(5): 126. doi: 10.1007/s10916-019-1205-9.
[12] 廖 微.运用品管圈对提高外来骨科手术器械清洗合格率的效果观察[J].中国卫生产业,2020,17(8):37-39.doi:10.16659/j.cnki.1672-5654.2020.08.037.
[13] 詹 朦,姚卓娅,耿军辉,等.品管圈活动在消毒供应中心骨科外来器械包装环节质量控制中的应用研究[J].中国消毒学杂志,2023,40(4):291-294.doi:10.11726/j.issn.1001-7658.2023.04.015.
[14] 陈东方,王宗臻,刘亚琴,等.全国311所医院外来医疗器械及植入物管理现状问卷调查[J].中华医院感染学杂志,2021,31(22):3479-3482.doi:10.11816/cn.ni.2021-210544.
[15] 陈 楷,戴小宇,崔海东,等.双侧高黏度骨水泥椎体成形术的临床治疗效果及改进探索[J].中国骨与关节杂志,2021,10(10):771-776.doi:10.3969/j.issn.2095-252X.2021.10.011.
[16] Kaiser D, Zimmerli N, Hartmann R, et al. Systematic biomechanical analysis of prerequisites for reliable intraoperative bonding of polymethylmethacrylate bone cement in preexisting cement in revision arthroplasty[J]. Orthopedics, 2021, 44(1): e55-e60. doi: 10.3928/01477447-20201007-05.
[17] 王欣彤,杨丽晖,周朝波.粘接剂在老年膝关节骨折固定中的应用[J].粘接,2021,45(1):69-73.doi:10.3969/j.issn.1001-5922.2021.01.003.

(编辑:刘 艺)

cerous tissues were detected by RT-PCR. The clinical data of all patients were collected, and the relationships of METTL3 and IREB2 expression with the clinicopathological features of NSCLC patients were analyzed. Based on the follow-up status, NSCLC patients were divided into the survival group and the death group. Univariate analysis and multivariate *Cox* regression analysis were conducted to analyze the factors affecting the prognosis of NSCLC patients. *Receiver operating characteristic* (*ROC*) curve was plotted to evaluate the predictive value of METTL3 and IREB2 for the prognosis in NSCLC patients. **Results** The expression level of METTL3 in tumor tissues of NSCLC patients was higher than that in paracancerous tissues, while the expression level of IREB2 was lower than that in paracancerous tissues, with statistically significant differences ($P<0.001$). Compared with patients at TNM stages Ⅰ to Ⅱ or those without lymph node metastasis, the expression level of METTL3 was significantly increased and IREB2 was significantly decreased in cancer tissues of patients at stages Ⅲ to Ⅳ or those with lymph node metastasis, with statistically significant differences ($P<0.05$). Multivariate *Cox* regression analysis results indicated that TNM stages Ⅲ to Ⅳ, lymph node metastasis, high METTL3 expression, and low IREB2 expression were all the independent risk factors for the poor prognosis in NSCLC patients ($P<0.05$). *ROC* curve analysis showed that the combined use of METTL3 and IREB2 expression in cancer tissues predicted the prognosis of NSCLC patients with an area under the curve of 0.865, a sensitivity of 89.30%, and a specificity of 78.36%, all of which were higher than those of either marker alone. **Conclusion** The high expression of METTL3 and low expression of IREB2 in tumor tissues of NSCLC patients are closely associated with clinicopathological features, and serve as independent risk factors for poor prognosis of patients. Furthermore, the combination of these two markers demonstrates high predictive value for poor prognosis in NSCLC patients.

Keywords: non-small cell lung cancer; methyltransferase-like protein 3; iron responsive element binding protein 2; clinicopathological features; prognosis

肺癌是全球范围内发病率和病死率最高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是最常见的病理类型,占肺癌总数的75%~80%,好发于55~65岁的中老年人群。2022年全球癌症统计数据显示,每年新发肺癌病例约250万,占所有新发癌症病例的12.4%,而多数NSCLC患者因早期症状不典型,确诊时已处于晚期,丧失了手术机会[1]。当前晚期NSCLC的主要治疗手段包括化疗和放疗,但仍面临复发率高、耐药性强及预后差等问题,患者5年生存率低于15%[2]。因此,探索NSCLC的早期生物标志物和新的治疗靶点,已成为该领域的研究重点。

近年来,RNA表观遗传修饰在肿瘤发生发展中的作用日益受到关注。N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)作为真核生物mRNA中最常见的化学修饰,通过甲基转移酶和去甲基酶动态调控基因表达,影响肿瘤细胞的增殖、侵袭、凋亡等恶性生物学行为[3]。甲基转移酶样蛋白3(methyltransferase-like protein 3, METTL3)是m6A修饰系统的核心催化酶,可通过调节RNA稳定性、自噬、剪接及翻译等过程,间接或直接影响肿瘤细胞的增殖、侵袭以及凋亡[4]。

传统抗肿瘤治疗策略以诱导细胞凋亡为主,但耐药性的产生限制了其临床疗效。因此,铁死亡和细胞自噬等调节性细胞死亡方式,可能成为替代或辅助治疗的新方向[5]。铁死亡是一种铁依赖性的脂质过氧化驱动的细胞死亡方式,在逆转肿瘤耐药性和改善治疗效果方面展现出良好前景。铁反应元件结合蛋白2(iron responsive element binding protein 2, IREB2)是铁代谢调控中的关键因子,其表达下调可促进铁死亡的发生[6]。研究表明,m6A修饰可能参与调控铁死亡相关基因的表达[7],提示METTL3与IREB2之间可能存在功能联系。为此,本研究旨在分析NSCLC组织中METTL3与IREB2的表达特征,探讨二者与临床病理参数及预后的关系,并评估其单独及联合检测对预后的预测价值,以期为NSCLC的机制研究和临床预后评估提供新依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究为回顾性队列研究,纳入2021年1月至2023年3月无锡市第二人民医院收治的102例NSCLC患者为研究对象,另选取100例肺部良性病变患者作为正常对照。纳入标准:①符合《中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)》[8]中NSCLC的诊断标准;②年龄大于18岁;③均为首次治疗,且此前未接受过相关放化疗、分子靶向治疗等;④完善相关检查且资料完整。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并血液系统、免疫系统疾病;③合并严重肝、肾功能障碍或心脑血管疾病;④处于妊娠或哺乳期。本研究经过无锡市第二人民医院伦理委员会审批通过(批准号:2024-351),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 试剂与仪器

TRIzol试剂(美国赛默飞世尔科技公司),逆转录

试剂盒(苏州英泽生物医药有限公司),RT-PCR仪(山东天合环境科技有限公司),RT-PCR试剂盒(南京诺唯赞生物科技股份有限公司)。

1.3 样本的采集与处理

样本采集过程中需严格遵守无菌操作,避免样本污染。收集NSCLC患者手术切除的癌组织(肿瘤核心区域)及癌旁组织(距癌组织边缘2~5 cm)。同时,收集100例肺部良性病变手术患者远离病灶的正常肺组织作为正常对照。采集组织样本后迅速置于-80 ℃冰箱中冷冻保存备用。

1.4 RT-PCR法检测正常肺组织、癌组织及癌旁组织中METTL3、IREB2的表达水平

采用TRIzol法分别从组织中提取METTL3、IREB2 mRNA,将总RNA逆转录为cDNA,采用RT-PCR仪和RT-PCR试剂盒测定METTL3、IREB2的基因表达水平,以β-actin作为内参基因,使用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目的基因的表达水平,引物序列见表1。

表1 METTL3、IREB2的引物序列

基因		引物序列(5′-3′)
METTL3	正向	GGUACUAAGAGCCAGGCAATT
	反向	UUGCCUGGCUCUUAGUACCTT
IREB2	正向	AGGTGGTGACCTGCAGAAAG
	反向	GAACTCCATCAGGCACTGGTT
β-actin	正向	GTCTTCC CCTCCATCGTG
	反向	AGGGTGAGGATGCCTCTCTT

1.5 临床资料收集

收集NSCLC患者年龄、性别、BMI、吸烟史、组织学类型、TNM分期、淋巴结转移等临床资料。

1.6 随访

出院后对NSCLC患者进行随访,随访至2024年12月1日,或患者失访、死亡。依据随访情况,将患者分为生存组和死亡组,并分析2组患者临床资料。

1.7 统计学方法

采用SPSS 27.0软件分析数据,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用独立样本t检验或配对t检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用χ^2检验。对NSCLC患者的预后情况进行单因素分析及多因素*Cox*回归分析,采用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*, *ROC*)曲线评估METTL3、IREB2单独及联合预测NSCLC患者预后的价值,并采用*DeLong*检验比较曲线下面积(*area under the curve*, *AUC*)的差异。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 METTL3、IREB2在正常肺组织、癌组织和癌旁组织中的表达水平

正常肺组织与癌旁组织中METTL3、IREB2表达水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);NSCLC患者癌组织与癌旁组织中METTL3、IREB2表达水平比较,差异均具有统计学意义($P<0.001$),见表2。

表2 METTL3、IREB2在不同组织中的表达水平($\bar{x}\pm s$)

组织	n	METTL3	IREB2
正常肺组织	100	1.00±0.03	1.00±0.02
癌旁组织	102	1.01±0.06	1.01±0.09
癌组织	102	1.23±0.35*	0.74±0.17*

*:与癌旁组织比较,$P<0.001$

2.2 不同临床病理特征NSCLC患者癌组织中IREB2、METTL3的表达差异

与TNM分期Ⅰ~Ⅱ期和无淋巴结转移患者相比,Ⅲ~Ⅳ期和淋巴结转移患者的癌组织中METTL3表达水平显著升高,IREB2表达水平显著降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$);其他临床病理特征患者METIL3、IREB2表达水平对比,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 不同临床病理特征NSCLC患者癌组织中METTL3、IREB2的表达水平($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征		n	METTL3	t	P	IREB2	t	P
年龄	<60岁	45	1.22±0.36	0.287	0.774	0.72±0.11	0.805	0.423
	≥60岁	57	1.24±0.34			0.75±0.23		
性别	男	55	1.24±0.34	0.288	0.774	0.75±0.19	0.556	0.579
	女	47	1.22±0.36			0.73±0.17		
BMI	<24 kg/m^2	56	1.20±0.37	0.855	0.394	0.73±0.22	0.485	0.628
	≥24 kg/m^2	46	1.26±0.33			0.75±0.19		
吸烟史	有	60	1.25±0.40	0.686	0.494	0.71±0.15	1.192	0.059
	无	42	1.20±0.30			0.78±0.22		
组织学类型	鳞癌	50	1.21±0.34	0.576	0.566	0.75±0.22	0.503	0.616
	腺癌	52	1.25±0.36			0.73±0.18		
TNM分期	Ⅰ~Ⅱ期	39	1.10±0.37	2.931	0.004	0.79±0.21	2.109	0.037
	Ⅲ~Ⅳ期	63	1.31±0.34			0.71±0.17		
淋巴结转移	是	70	1.29±0.36	2.537	0.013	0.69±0.15	4.291	<0.001
	否	32	1.10±0.33			0.85±0.22		

2.3 NSCLC患者预后的单因素分析

随访结束后,102例NSCLC患者中,死亡67例,存活35例,生存率为34.31%。生存组和死亡组患者的组织学类型、TNM分期、淋巴结转移情况、METTL3和IREB2的表达水平比较,差异均具有统计学意义(P<0.05),见表4。

表4 NSCLC患者预后的影响因素分析

临床特征		生存组(n=35)	死亡组(n=67)	χ^2	P
年龄[例(%)]	<60岁	18(51.43)	27(40.30)	1.445	0.262
	≥60岁	17(48.57)	40(59.70)		
性别[例(%)]	男	15(42.86)	40(59.70)	2.732	0.095
	女	20((57.14)	27(40.30)		
BMI[例(%)]	<24 kg/m^2	18(51.43)	38(56.72)	0.293	0.572
	≥24 kg/m^2	17(48.57)	29(43.28)		
吸烟史[例(%)]	有	16(45.71)	44(65.67)	3.750	0.061
	无	19(54.29)	23(34.33)		
组织学类型	鳞癌	25(71.43)	25(37.31)	10.700	0.001
[例(%)]	腺癌	10(28.57)	42(62.69)		
TNM分期	Ⅰ~Ⅱ期	22(62.86)	17(25.37)	13.658	<0.001
[例(%)]	Ⅲ~Ⅳ期	13(37.14)	50(74.63)		
淋巴结转移	是	16(45.71)	54(80.60)	12.463	<0.001
[例(%)]	否	19(54.29)	13(19.40)		
METTL3		1.13±0.27	1.28±0.35	2.213	0.029
IREB2		0.80±0.15	0.72±0.17	2.346	0.021

2.4 NSCLC患者预后的多因素Cox回归分析

以NSCLC患者预后情况作为因变量(存活=0,死亡=1),以组织学类型(鳞癌=0,腺癌=1)、TNM分期(Ⅰ~Ⅱ期=0,Ⅲ~Ⅳ期=1)、淋巴结转移(否=0,是=1)、METTL3(实测值)、IREB2(实测值)作为自变量,构建*Cox*回归模型。结果显示,METTL3高表达、IREB2低表达、TNM分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移均是影响NSCLC患者预后的独立危险因素(P<0.05),见表5。

表5 影响NSCLC患者预后的多因素*Cox*回归分析

临床特征	B	$S.E$	$Wald\chi^2$	P	HR	95%CI
TNM分期Ⅲ~Ⅳ期	0.973	0.265	13.481	<0.001	2.646	1.574~4.448
淋巴结转移	0.914	0.256	12.747	0.004	2.494	1.510~4.120
组织学类型	0.074	0.045	2.704	0.115	1.077	0.986~1.176
METTL3高表达	0.883	0.362	5.950	0.017	2.418	1.189~4.916
IREB2低表达	0.553	0.245	5.095	0.025	1.738	1.076~2.810

2.5 METTL3、IREB2水平对NSCLC患者预后的预测价值

*ROC*曲线结果显示,NSCLC患者癌组织中METTL3、IREB2单独或联合均能显著预测预后(P<0.001),且二者联合预测的*AUC*、特异度和敏感度均高于单独预测(P<0.05),见表6、图1。

表6 METTL3、IREB2对NSCLC患者预后的预测价值

指标	临界值	AUC	95%CI	敏感度(%)	特异度(%)	P
METTL3	1.37	0.791	0.687~0.894	82.70	63.00	<0.001
IREB2	0.74	0.760	0.661~0.859	62.70	74.10	<0.001
联合		0.865*#	0.794~0.937	89.30*#	78.36*#	<0.001

*:与METTL3单独预测比较,P<0.05;与IREB2单独预测比较,P<0.05

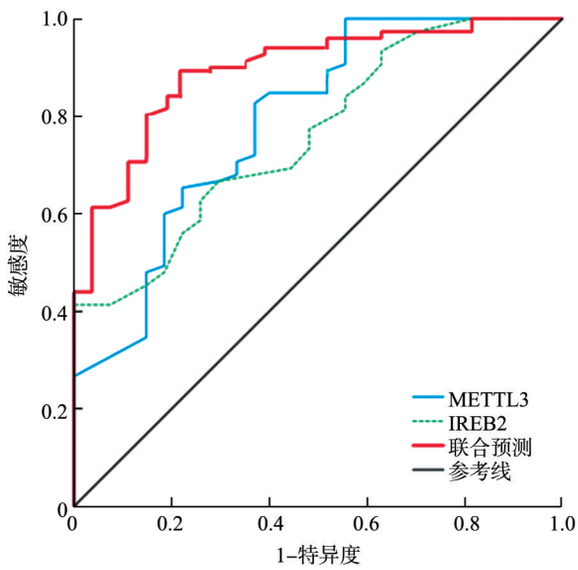


图1 METTL3、IREB2对NSCLC患者预后的预测价值

3 讨论

NSCLC患者在早期往往无明显的特异性症状,仅表现为咳嗽、气闷、低热等常见呼吸系统症状,导致多数患者确诊时已处于中晚期,此类患者无法进行有效的手术治疗,通常给予放化疗,但其耐药性严重影响治疗效果[9]。因此,寻找新型生物标志物以及潜在治疗靶点,对改善NSCLC患者的预后,延长生存时间具有重要意义。研究表明,METTL3甲基化与多种肿瘤的进展、预后密切相关,兼具致癌与抑癌双重作用[10]。铁死亡是肿瘤细胞死亡的重要方式,铁死亡相关基因已成为肿瘤诊治的潜在靶点。IREB2作为铁代谢的主要调节因子,其表达水平可影响透明细胞肾细胞癌[11]、胃癌[12]等恶性肿瘤的发展。基于此,本研究旨在探讨NSCLC患者癌组织中METTL3、IREB2的表达及临床意义,旨在为NSCLC的诊断与预后评估提供理论依据。

m6A修饰是高等生物中最常见的mRNA内部修饰,该过程主要由甲基转移酶介导,而METTL3正是m6A甲基转移酶复合物的关键催化亚基,在m6A修饰中发挥关键作用[13]。此外,METTL3还参与调节mRNA翻译和其他生物学过程,包括细胞周期、细胞增殖以及细胞的迁移和分化[14]。本研究结果显示,NSCLC组织中METTL3的表达高于癌旁组织,预后不良患者往往伴随METTL3高表达,提示METTL3在NSCLC中发

挥促癌作用。Xu等[15]研究报道,在肺腺癌中METTL3介导的m6A修饰可通过调控SLC7A11表达促进肿瘤发生,并抑制肿瘤细胞铁死亡。这一发现提示,METTL3或可通过影响细胞铁死亡,参与肿瘤的发生发展。本研究结果表明,NSCLC患者癌组织中METTL3的表达水平与其组织学类型、TNM分期及淋巴结转移状态密切相关,提示METTL3可能在NSCLC的进展中发挥重要作用。这与金丹等[16]的发现一致,进一步支持METTL3高表达与肿瘤侵袭性增强相关。本研究*Cox*回归分析进一步证实,METTL3高表达是NSCLC患者不良预后的独立危险因素。由此可推断,METTL3与患者预后密切相关,或可成为NSCLC的潜在治疗靶点,其原因可能在于抑制METTL3表达可以下调miR-127,进而解除其对自噬基因ATG7的抑制,最终激活癌细胞自噬[17]。

越来越多的证据支持铁死亡可作为一种天然抗肿瘤机制,通过铁死亡诱导剂诱导肿瘤细胞凋亡,以达到治疗目的。在铁死亡过程中,与铁代谢相关的基因表达普遍上调,而IREB2作为与铁死亡高度相关的基因,其表达水平下调可促进铁代谢相关基因的表达增强,从而抑制细胞铁死亡。此外,IREB2还参与维持人体细胞铁代谢,已有研究证实其与肺癌、慢性阻塞性肺疾病等的发生密切相关[18]。本研究结果显示,NSCLC组织中IREB2的表达水平显著低于癌旁组织,提示IREB2低表达可能与NSCLC的发生密切相关。IREB2低表达可能通过影响铁死亡相关基因的表达,增强肿瘤细胞对铁死亡的敏感性。因此,未来研究方向可聚焦开发针对IREB2的靶向治疗药物,通过调控铁死亡途径增强免疫治疗的疗效,有望克服传统癌症治疗中常见的耐药性问题。

综上,本研究发现,METTL3、IREB2在NSCLC组织与正常肺组织、癌旁组织中的表达存在显著差异,二者具有作为预后生物标志物的潜力。但本研究尚未检测其在患者外周血中的表达水平,因此无法评估其作为实时预测生物标志物的潜力。后续研究可进一步探讨血液中METTL3及IREB2的表达是否与组织表达一致,深入探索METTL3及IREB2在NSCLC中的具体作用机制,从而为开发新的靶向治疗策略提供依据。

[参考文献]

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263. doi:10.3322/caac.21834.

[2] 郑健豪,柯希贤,宋永祥. m6A甲基化修饰和非编码RNA在非小细胞肺癌中串扰的研究进展[J]. 遵义医科大学学报,2024,47(11):1122-1133. doi:10.14169/j.cnki.zunyixuebao.2024.0149.

[3] Wang T, Kong S, Tao M, et al. The potential role of RNA N6-methyladenosine in cancer progression[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1):88. doi:10.1186/s12943-020-01204-7.

[4] 陈珊珊,李高峰. METTL3 m6A修饰调控与肿瘤发病机制的研究进展[J]. 四川医学,2024,45(6):665-669. doi:10.16252/j.cnki.issn.1004-0501-2024.06.018.

[5] 唐 欣. 姜黄素对肺癌细胞铁死亡的影响及机制研究[D]. 天津:天津医科大学,2021. doi:10.27366/d.cnki.gtyku.2021.001399.

[6] 谭国耀,蔡珮蘅,曹 霖,等. 隐丹参酮对肺癌细胞铁死亡相关基因表达的影响[J]. 中国药理学通报,2019,35(12):1654-1659. doi:10.3969/j.issn.1001-1978.2019.12.007.

[7] 李名杨,陶 爽,李国辉. m6A调控细胞自噬和铁死亡途径影响肿瘤细胞生长[J]. 中国生物化学与分子生物学报,2024,40(9):1222-1229. doi:10.13865/j.cnki.cjbmb.2024.07.1117.

[8] 中华医学会,中华医学会肿瘤分会,中华医学会杂志社. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018版)[J]. 中华肿瘤杂志,2018,40(12):935-964. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.12.012.

[9] 周彩存,王 洁,步 宏,等. 中国非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识(2019年版)[J]. 中国肺癌杂志,2020,23(2):65-76. doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2020.02.01.

[10] Jin Q, Qu H, Quan C. New insights into the regulation of METTL3 and its role in tumors [J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 334. doi: 10.1186/s12964-023-01360-5.

[11] Liu F, Chen Y, Chen B, et al. MiR-935 promotes clear cell renal cell carcinoma migration and invasion by targeting IREB2 [J]. Cancer Manag Res, 2019, 11: 10891-10900. doi: 10.2147/CMAR.S232380.

[12] Shao L, Zhu L, Su R, et al. Baicalin enhances the chemotherapy sensitivity of oxaliplatin-resistant gastric cancer cells by activating p53-mediated ferroptosis [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 10745. doi: 10.1038/s41598-024-60920-y.

[13] Du Y, Hou G, Zhang H, et al. SUMOylation of the m6A-RNA methyltransferase METTL3 modulates its function[J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(10): 5195-5208. doi: 10.1093/nar/gky156.

[14] Liu S, Zhuo L, Wang J, et al. METTL3 plays multiple functions in biological processes[J]. Am J Cancer Res, 2020, 10(6): 1631-1646.

[15] Xu Y, Lv D, Yan C, et al. METTL3 promotes lung adenocarcinoma tumor growth and inhibits ferroptosis by stabilizing SLC7A11 m6A modification[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 11. doi: 10.1186/s12935-021-02433-6.

[16] 金 丹,邵 爽,李 睿,等. METTL3促进非小细胞肺癌细胞增殖、迁移和EMT[J]. 安徽医科大学学报,2025,60(5):928-937. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2025.05.021.

[17] 伍义文,曹健斌,黄维佳,等. m6A甲基转移酶METTL3介导miR-127调控非小细胞肺癌细胞系自噬的机制研究[J]. 现代检验医学杂志,2022,37(2):12-16. doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.02.003.

[18] Ziółkowska-Suchanek I, Mosor M, Gabryel P, et al. Susceptibility loci in lung cancer and COPD: association of IREB2 and FAM13A with pulmonary diseases [J]. Sci Rep, 2015, 5: 13502. doi: 10.1038/srep13502.

(编辑:贺绍梅)