

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.15.016

肺腺癌组织中 METTL3 蛋白表达水平及其与¹⁸F-FDG
最大标准摄取值的相关性*廖勇胜,赵志宏[△],左志刚,黎 林

湖北省鄂州市中心医院心胸外科,湖北鄂州 436000

摘要:目的 探讨肺腺癌(LUAD)组织中甲基转移酶 3(METTL3)蛋白表达水平及其与¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)最大标准摄取值(SUV_{max})的相关性。方法 回顾性分析 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在该院进行肺部手术前接受¹⁸F-FDG PET/CT 扫描的所有 LUAD 患者资料,共收集 89 例 LUAD 患者的肿瘤组织标本及其相匹配的 30 例癌旁组织标本。采用免疫组织化学染色法检测 LUAD 组织中 METTL3 蛋白表达水平。对所有患者随访 1 年,并进行生存分析。采用 Spearman 相关对 METTL3 蛋白表达评分与 PET/CT 参数的相关性进行分析。结果 TCGA 数据库癌症基因组图谱数据显示,483 例 LUAD 组织中 METTL3 mRNA 表达水平明显高于 59 例正常肺组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。89 例 LUAD 组织中 METTL3 蛋白阳性表达率为 52.81%(47/89),与相匹配的 30 例癌旁组织比较,LUAD 组织中 METTL3 蛋白阳性表达率(56.67%)明显高于癌旁组织(16.67%),差异有统计学意义($P<0.05$)。不同肿瘤最大径、肿瘤分化程度和淋巴结转移 LUAD 患者肿瘤组织 METTL3 蛋白表达情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。与 METTL3 阴性组比较, METTL3 阳性组 SUV_{max} 明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,LUAD 患者 METTL3 蛋白表达评分与 SUV_{max} 呈明显正相关($r=0.667, P<0.001$)。SUV_{max} 预测 METTL3 阳性表达的受试者工作特征曲线下面积为 0.851(95%CI:0.773~0.928),对应的最佳截断值为 10.55,灵敏度和特异度分别为 83.0%和 73.8%。随访期间, METTL3 蛋白阳性组较阴性组中位总生存期更短,且总生存率更低,差异有统计学意义($\chi^2=9.726, P=0.002$)。结论 LUAD 组织中 METTL3 有望成为新的病理诊断和预后标志物。LUAD 组织中 METTL3 蛋白表达评分与¹⁸F-FDG SUV_{max} 呈正相关,¹⁸F-FDG SUV_{max} 可能是反映 METTL3 蛋白表达评分的无创检测工具。

关键词:甲基转移酶 3; 肺腺癌; ¹⁸F-氟脱氧葡萄糖; 原位癌

中图法分类号:R734.2;R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)15-2221-05

METTL3 protein expression level in lung adenocarcinoma tissues and its correlation
with maximum standardized uptake value of ¹⁸F-FDG*LIAO Yongsheng, ZHAO Zhihong[△], ZUO Zhigang, LI Lin

Department of Cardiothoracic Surgery, Central Hospital of Ezhou, Ezhou, Hubei 436000, China

Abstract: **Objective** To investigate the expression of methyltransferase 3 (METTL3) protein in lung adenocarcinoma (LUAD) tissues and its correlation with the maximum standardized uptake value (SUV_{max}) of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG). **Methods** Retrospective analysis in January 2017 to December 2018 before it performs lung surgery for ¹⁸F-FDG PET/CT scan of all LUAD patient data, a total of tumor tissue samples from 89 patients with LUAD and its matching in 30 cases of tissue adjacent to carcinoma specimens. The expression level of METTL3 protein in LUAD tissues was detected by immunohistochemical staining. All patients were then followed up for 1 year, and survival analysis was performed. Spearman correlation was used to evaluate the correlation between METTL3 protein expression score and PET/CT parameters. **Results** The Cancer genome Atlas data of TCGA database showed that the mRNA expression level of METTL3 in 483 LUAD tissues was significantly higher than that in 59 normal lung tissues, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rate of METTL3 protein in 89 LUAD tissues was 52.81% (47/89). Compared with 30 matched para-cancerous tissues, the positive expression rate of METTL3 protein in LUAD tissues (56.67%) was significantly higher than that in para-cancerous tissues (16.67%), with statistical significance ($P<0.05$). Different tumor size, tumor differentiation degree and lymph node metastasis in patients with LUAD METTL3 protein expression in tumor tissues, the difference had statistical significance

* 基金项目:湖北省卫生计生委科研项目(WJ2021M072)。

作者简介:廖勇胜,男,主治医师,主要从事心胸外科疾病方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: zzh889911@163.com。

($P < 0.05$). Compared with METTL3 negative group, SUVmax in METTL3 protein positive group was significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that METTL3 protein expression score in LUAD patients was significantly positively correlated with SUVmax ($r = 0.667, P < 0.001$). The area under the receiver operating characteristic curve of SUVmax for predicting METTL3 positive expression was 0.851 (95% CI: 0.773–0.928), the corresponding best cut-off value was 10.55, and the sensitivity and specificity were 83.0% and 73.8% respectively. During the follow-up period, the median overall survival time of METTL3 protein positive group was shorter than that of METTL3 protein negative group, and the overall survival rate was lower, the difference was statistically significant ($\chi^2 = 9.726, P = 0.002$). **Conclusion** LUAD tissue METTL3 protein is expected to be a new pathologic diagnostic and prognostic marker. The expression score of METTL3 protein in LUAD tissue was positively correlated with ^{18}F -FDG SUVmax, which may be a non-invasive monitoring tool reflecting METTL3 protein expression level.

Key words: methyltransferase 3; lung adenocarcinoma; ^{18}F -fluorodeoxyglucose; carcinoma in situ

非小细胞肺癌 (NSCLC) 占肺癌相关死亡的 80%~85%^[1-2], 其中肺腺癌 (LUAD) 是最普遍的亚型, 并且在全球范围内影响越来越多的患者^[3]. LUAD 的早期诊断和有效治疗对于患者获得良好的长期结果至关重要^[4]. N⁶-甲基腺苷 (m⁶A) 是一种 RNA 甲基化修饰, 也是哺乳动物 mRNA 中最常见的内部修饰, 与肿瘤的发生和转移有关^[5]. 甲基转移酶 3 (METTL3) 是最重要的 m⁶A 甲基转移酶之一, 可通过介导 m⁶A 修饰参与肿瘤增殖、侵袭和其他生物过程^[6]. 有研究表明, METTL3 在许多癌症组织中异常表达且与肺癌的发展和预后有关^[6-8]. 有研究发现, m⁶A 依赖性刺激 LUAD 中的糖酵解和肿瘤发生至少部分是由 METTL3 的上调引起的, 阻断 METTL3 上调可能是 m⁶A 依赖性 LUAD 的潜在治疗策略^[9]. ^{18}F -氟脱氧葡萄糖 (^{18}F -FDG) 正电子发射断层扫描/计算机断层扫描 (PET/CT) 是一种功能性影像学检查方法, 在疾病诊断、分期和治疗监测中显示出重要的临床价值^[10]. ^{18}F -FDG 摄取强度以最大标准摄取值 (SUVmax) 表示^[11]. 有研究表明, SUVmax 与 LUAD 肿瘤分级和预后有关, 是体内肿瘤细胞葡萄糖代谢的非侵入性成像标志物^[11-13]. 基于此, 本研究假设 PET 代谢参数与肺腺癌中 METTL3 的表达相关, 并希望借助 PET/CT 代谢参数进一步确定 METTL3 在 LUAD 发病机制中的重要性. 本研究的主要目的是检查 PET 代谢参数与 METTL3 表达水平之间的关系, 并且评估 METTL3 表达水平在可切除 LUAD 患者中的预后价值.

1 资料与方法

1.1 生物信息学分析 通过癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库筛选 LUAD 相关数据, 收集 LUAD 中 METTL3 mRNA 表达水平及预后信息, 包括 483 例 LUAD 组织标本和 59 例正常肺组织标本. 通过 Edger R 软件包比较 LUAD 组织和正常肺组织中 METTL3 mRNA 表达水平差异. 然后, 使用 GEPIA (<http://gepia.cancer-pku.cn/>) 在线软件绘制 METTL3 mRNA 水平差异表达的 LUAD 患者的生存差

异图.

1.2 研究对象 回顾性分析 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在本院进行肺部手术前接受 ^{18}F -FDG PET/CT 扫描的所有患者. 纳入标准: (1) 基于病理检查诊断的 LUAD; (2) 术前不超过 2 周的 PET/CT 扫描结果; (3) PET/CT 检查前未进行活检、化疗或放疗; (4) 可用于免疫组织化学 (IHC) 染色的组织标本; (5) 完整的病历记录. 排除标准: (1) 肺鳞癌; (2) 合并其他恶性肿瘤、自身免疫性疾病; (3) 肝肾严重功能不全; (4) 凝血障碍、心血管疾病; (5) 失访者. 应用纳入和排除标准后, 共 89 例患者被纳入本研究, 其中男 50 例, 女 39 例; 年龄 38~83 岁, 中位年龄为 60 岁. 肿瘤分期依据国际肺癌研究协会第八版肺癌 TNM 分期系统^[14] 进行. 本研究由本院医学伦理委员会审核批准 (KY2019-04).

1.3 临床资料收集 从电子病历中收集所有 LUAD 患者诊断时的人口统计资料 (年龄、性别)、肿瘤信息 (肿瘤大小、分化、TNM 分期、淋巴结转移状态)、PET/CT 检查结果、生存状态、总生存期等临床和病理学指标. 随访至 2023 年 11 月 30 日, 总生存期为从 LUAD 确诊当天到患者死亡或随访截止的持续时间. 所有患者在静脉注射 ^{18}F -FDG 前禁食至少 4 h, 在注射 ^{18}F -FDG (5.55~7.40 MBq/kg) 60 min 后, 使用集成 PET/CT 扫描仪 (Discovery ST; 美国 GE Medical systems) 进行全身图像采集. 手动定义感兴趣区域. 应用软件设备自动计算并记录 LUAD 肿瘤 SUVmax、平均 SUVmax (SUVmean)、全部病灶糖酵解 (TLG)、代谢性肿瘤体积 (MTV).

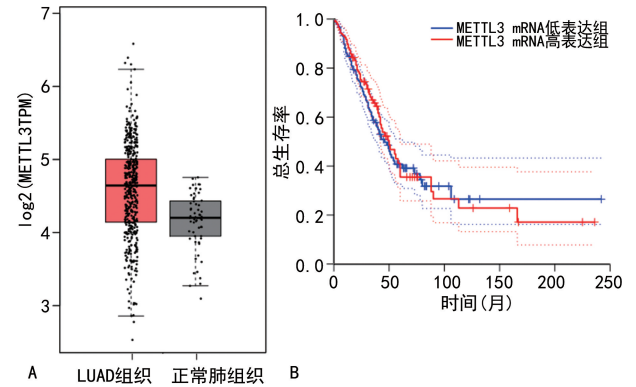
1.4 组织 METTL3 表达检测和评估 在石蜡包埋的 3 μm 组织切片上进行 IHC 染色. 先将切片用二甲苯和梯度乙醇分别脱蜡和脱水, 之后用 0.01 mmol/L 柠檬酸盐缓冲液 (pH 值 6.0) 微波处理进行抗原回收. 然后用 0.5% 过氧化氢孵育 10 min 进行内源性过氧化物酶消除. 通过在室温下用 10% 山羊血清封闭 15 min 来阻断非特异性 IgG 结合. 随后在 4 $^{\circ}\text{C}$ 条件下用兔抗人 METTL3 单克隆抗体 (美国 Abcam, 1:200) 孵育切片过夜, 次日复温, 用辣根过

氧化物酶标记的抗兔 IgG(SV0002,中国博斯特生物科技有限公司)孵育 1 h。切片显色和复染分别用二氨基联苯胺和苏木精进行。之后将切片脱水并用树脂胶密封,使用显微镜(日本 NIKON ECLIPSE 80i)观察并拍摄。由 3 名不知道临床参数的病理科医生对 METTL3 表达进行评分,取均值。IHC 评分计算为阳性染色肿瘤细胞百分比评分(1 分:<25%;2 分:25%~50%;3 分:>50%~75%;4 分:>75%)与染色强度评分(0 分:未染色;1 分:弱染色;2 分:中度染色;3 分:强染色)的乘积,评分范围 0~12 分。将所有患者分为 METTL3 阴性(0 分)和阳性(≥ 1 分)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析处理。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney U 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 相关对 METTL3 蛋白表达评分与 PET/CT 参数的相关性进行分析。采用 Kaplan-Meier 法绘制 METTL3 表达与 LUAD 患者预后的生存曲线,并使用 Log-rank 分析 METTL3 表达与预后的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

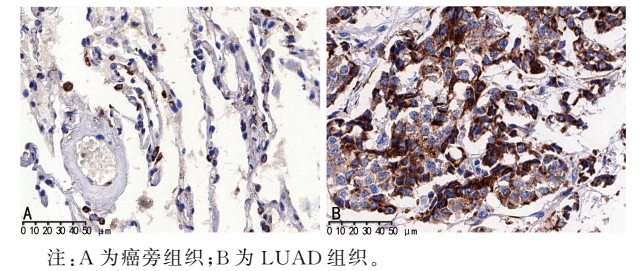
2 结 果

2.1 TCGA 数据库癌症基因组图谱生物信息学分析 483 例 LUAD 组织中 METTL3 mRNA 表达水平高于 59 例正常肺组织,差异有统计学意义($P<0.05$,图 1A);但 LUAD 组织中 METTL3 mRNA 低表达组及高表达组的中位总生存期比较,差异无统计学意义($P>0.05$,图 1B)。



注:A 为 METTL3 mRNA 在 LUAD 组织和正常肺组织中的表达差异;B 为 METTL3 mRNA 表达对 LUAD 患者总生存期的影响。
图 1 基于 TCGA 数据库分析 METTL3 mRNA 在 LUAD 组织中的表达情况及其与预后的关系

2.2 LUAD 组织与癌旁组织 METTL3 蛋白表达比较 89 例 LUAD 组织中 METTL3 蛋白阳性表达率为 52.81%(47/89),与相匹配的 30 例癌旁组织比较,LUAD 组织中 METTL3 蛋白阳性表达率[56.67%(17/30)]明显高于癌旁组织[16.67%(5/30)],差异有统计学意义($P<0.05$)。在肿瘤细胞中,METTL3 主要在细胞核中表达。基于 IHC 评分,LUAD 组织 METTL3 表达明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.05$)。见图 2。



注:A 为癌旁组织;B 为 LUAD 组织。
图 2 IHC 典型图片($\times 200$)

2.3 不同临床病理特征 LUAD 患者 METTL3 蛋白表达情况比较 不同肿瘤最大径、肿瘤分化程度和淋巴结转移 LUAD 患者肿瘤组织 METTL3 蛋白表达情况比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);不同年龄、性别、TNM 分期 LUAD 患者肿瘤组织 METTL3 蛋白表达情况比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 METTL3 蛋白表达情况与 LUAD 患者临床病理特征的关系[$n(\%)$]					
临床病理特征	n	METTL3 蛋白		χ^2	P
		阴性($n=42$)	阳性($n=47$)		
年龄(岁)				0.079	0.779
<60	31	14(33.33)	17(36.17)		
≥ 60	58	28(66.67)	30(63.83)		
性别				0.466	0.495
男	50	22(52.38)	28(59.57)		
女	39	20(47.62)	19(40.43)		
肿瘤最大径(cm)				3.855	0.049
≤ 3	54	30(71.43)	24(51.06)		
> 3	35	12(28.57)	23(48.94)		
肿瘤分化程度				10.38	0.006
高	22	16(38.10)	6(12.77)		
中	30	15(35.71)	15(31.91)		
低	37	11(26.19)	26(55.32)		
淋巴结转移				4.484	0.034
无	51	29(69.05)	22(46.81)		
有	38	13(30.95)	25(53.19)		
TNM 分期				3.767	0.152
I 期	48	27(64.29)	21(44.68)		
II 期	14	6(14.29)	8(17.02)		
III 期	27	9(21.43)	18(38.30)		

2.4 METTL3 阳性组和阴性组 SUVmax、SUVmean、MTV、TLG 比较 METTL3 阳性组 LUAD 患者 SUVmax、SUVmean、TLG 均明显高于 METTL3 阴性组,差异均有统计学意义($P<0.05$);METTL3 阴性组 LUAD 患者与 METTL3 阳性组患者 MTV 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.5 METTL3 蛋白表达评分与 PET/CT 参数的相

关性 Spearman 相关分析结果显示,LUAD 患者 METTL3 蛋白表达评分与 $SUV_{max}(r=0.667,P<0.001)$ 、 $SUV_{mean}(r=0.630,P<0.001)$ 、 $MTV(r=$

$0.220,P=0.039)$ 、 $TLG(r=0.500,P<0.001)$ 均呈明显正相关。

表 2 METTL3 阳性组和阴性组 SUV_{max} 、 SUV_{mean} 、 MTV 、 TLG 比较[$M(P_{25},P_{75})$]

组别	n	SUV_{max}	SUV_{mean}	$MTV(cm^3)$	$TLG(g)$
METTL3 阴性组	42	7.92(2.67,10.81)	5.18(1.90,7.88)	3.08(2.16,7.45)	16.17(7.19,38.29)
METTL3 阳性组	47	13.31(10.61,17.29)	8.83(6.59,11.09)	3.73(2.20,12.03)	38.45(14.46,119.05)
Z		-5.687	-5.063	-1.475	-3.986
P		<0.001	<0.001	0.140	<0.001

2.6 SUV_{max} 对 METTL3 蛋白表达的预测价值 以 METTL3 蛋白阳性组为阳性样本,以 METTL3 蛋白阴性组为阴性样本进行 ROC 曲线分析,结果显示, SUV_{max} 预测 METTL3 蛋白阳性表达的 ROC 曲线下面积为 0.851(95%CI:0.773~0.928),对应的最佳截断值为 10.55,灵敏度为 83.0%,特异度为 73.8%。见图 3。

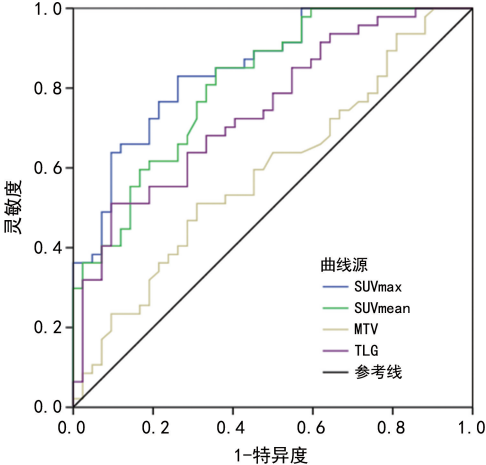


图 3 SUV_{max} 对 METTL3 表达预测的 ROC 曲线

2.7 METTL3 蛋白表达与患者预后的关系 随访期间,METTL3 蛋白阴性组和阳性组中位总生存期分别为 38.33、36.84 个月,总生存率分别为 90.48%(38/42)、63.83%(30/47),差异有统计学意义($\chi^2=9.726,P=0.002$)。见图 4。

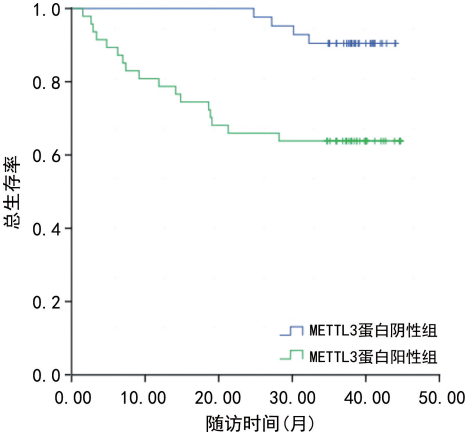


图 4 METTL3 蛋白表达与患者预后的关系

3 讨 论

有研究表明,METTL3 过表达与胃癌、前列腺癌和乳腺癌等诸多类型肿瘤有明显关联^[6],但组织 METTL3 表达与 LUAD 和¹⁸F-FDG 摄取的关系尚少见报道。为了全面研究 METTL3 在 LUAD 中的表达,本研究首先分析了 TCGA 数据库,然后在临床样本中确定 METTL3 在 LUAD 肿瘤组织中的过表达及其与临床病理特征和¹⁸F-FDG 摄取的关系^[13]。本研究发现,与正常肺组织比较,LUAD 组织中的 METTL3 明显存在阳性。且 METTL3 表达评分与 SUV_{max} 呈正相关,METTL3 阳性 LUAD 患者 SUV_{max} 明显更高,提示¹⁸F-FDG PET/CT 扫描可能有助于反映 LUAD 患者的 METTL3 表达情况。

m^6A 是 mRNA 最常见的内部修饰,在包括 LUAD 在内的多种癌症类型的肿瘤发生和进展中起重要作用^[5]。最近,靶向 m^6A 修饰被认为是一种很有前途的阻止肿瘤进展的方法^[15]。METTL3 是 m^6A 甲基转移酶的核心成分,可通过增加靶基因的 m^6A 修饰水平来实现其生物学效应,可导致对靶基因的各种影响,例如靶基因 mRNA 的更快降解、靶基因翻译效率的提高或靶基因的准确细胞定位^[6-7]。METTL3 已被证实多种肿瘤中呈过表达,并且被认为参与了肺癌的发生和进展^[6-8]。WANNA-UDOM 等^[8]报道表明,METTL3 可通过调节转录因子活化蛋白激酶 B,促进肺癌细胞上皮间充质转化。METTL3 还能促进 miR-143-3p 前体的剪接,进而激活 miR-143-3p/血管抑制蛋白 1 轴,最终导致肺癌的进展和转移^[16]。在 LUAD 中,METTL3 可通过稳定溶质载体家族 7 成员 11 的 m^6A 修饰来促进 LUAD 肿瘤生长,并且抑制铁死亡^[9]。MA 等^[17]研究表明,METTL3 上调可介导 LUAD 中 m^6A 依赖性的糖酵解和肿瘤发生。此外,METTL3 还与 LUAD 耐药有关^[18]。例如,GAO 等^[19]研究表明,METTL3 在 LUAD 耐药组织中上调,可通过调节肝细胞生长因子受体的表达影响磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,并且导致吉非替尼耐药。本研究发现,METTL3 在 LUAD 组织中的表达与正常肺组织比较明显升高。本研究还发现,在 LUAD 患者中,METTL3 过表达与肿瘤最大径和

肿瘤分化程度均有关。此外, METTL3 阳性患者总生存期更短, 提示组织 METTL3 蛋白阳性与 LUAD 不良预后密切相关。表明 METTL3 表达增加可能有助于 LUAD 的发展, METTL3 有望成为新的病理诊断和预后预测指标, 并且可能作为潜在的治疗靶点。

作为 LUAD 潜在的治疗靶点, 寻找能够预测 METTL3 表达状态的方法十分重要。虽然 IHC 可以检测 METTL3 的表达, 但这种方法涉及侵入性手段, 并且肿瘤组织的可用性有限。预测肿瘤分布的非侵入性技术的进一步发展可能有助于打破这一限制。¹⁸F-FDG PET/CT 显像是一种非侵入性影像技术, 也是肺癌治疗结果及预后的潜在预测工具^[10]。其中, SUV_{max} 可反映病灶内¹⁸F-FDG 的最高水平, 在临床实践中通常用作预后参数^[11]。本研究分析了 LUAD 患者 METTL3 表达与¹⁸F-FDG SUV_{max} 之间的关系, 结果表明, METTL3 阳性 LUAD 患者 SUV_{max} 水平明显高于 METTL3 阴性 LUAD 患者。ROC 曲线分析结果显示, ¹⁸F-FDG SUV_{max} 可良好预测 LUAD 患者 METTL3 的阳性表达情况。以上结果表明, ¹⁸F-FDG PET/CT 扫描可以反映 METTL3 在癌组织中的表达。采用无创方法预测 METTL3 的状态可能有助于监测 METTL3 靶向治疗的临床疗效, 具有重要临床意义。

综上所述, LUAD 组织中阳性 METTL3 有望成为新的病理诊断和预后标志物, 可阻断 METTL3 表达并且可能作为潜在的治疗靶点。此外, LUAD 组织 METTL3 表达与¹⁸F-FDG SUV_{max} 呈正相关, 提示¹⁸F-FDG SUV_{max} 可能是反映 METTL3 表达的无创监测工具。但是本研究为单中心、回顾性研究, 其 LUAD 病例数相对较少, 存在一定的局限性。尽管 METTL3 与 SUV_{max} 之间存在相关性, 但仍然需要更多的前瞻性研究来证实本研究的结果, 并确定 SUV_{max} 是否可用于预测 LUAD 患者的 METTL3 状态, 这将有助于 LUAD 临床治疗的决策。

参考文献

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020 [J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(7): 783-791.
- [2] 秦娜, 马红霞, 靳光付, 等. 肺癌流行病学研究年度进展 2022 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(14): 1068-1073.
- [3] ZEZHOU W, YING Z. Lung cancer worldwide and in China from 1990 to 2020: prevalence and prevention measures [J]. J Diag Con Pract, 2023, 22(1): 1-15.
- [4] 黄河, 李成长, 彭燕, 等. 肺腺癌关键基因的鉴别及预后 [J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(1): 33-37.
- [5] 李秋, 陈东红, 曹加顺. m⁶A 修饰在肺癌中的研究进展 [J]. 中华胸心血管外科杂志, 2022, 38(10): 634-640.
- [6] ZENG C W, HUANG W X, LI Y Q, et al. Roles of METTL3 in cancer: mechanisms and therapeutic targeting [J].

- J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 117.
- [7] 黄伟伟, 李艳红, 李晨, 等. m⁶A 甲基化酶 METTL3 在癌症发生发展中的作用 [J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(9): 463-467.
- [8] WANNA-UDOM S, TERASHIMA M, LYU H, et al. The m⁶A methyltransferase METTL3 contributes to transforming growth factor-beta-induced epithelial-mesenchymal transition of lung cancer cells through the regulation of JUNB [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 524(1): 150-155.
- [9] XU Y M, LV D 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.
- [10] LIU X S, YUAN L L, GAO Y, et al. Overexpression of METTL3 associated with the metabolic status on F-FDG PET/CT in patients with esophageal carcinoma [J]. J Cancer, 2020, 11(16): 4851-4860.
- [11] TOSI D, PIEROPAN S, CATTONI M, et al. Prognostic value of ¹⁸F-FDG PET/CT metabolic parameters in surgically treated stage I lung adenocarcinoma patients [J]. Clin Nucl Med, 2021, 46(8): 621-626.
- [12] SUN X Y, CHEN T X, CHANG C, et al. SUV_{max} of ¹⁸FDG PET/CT predicts histological grade of lung adenocarcinoma [J]. Acad Radiol, 2021, 28(1): 49-57.
- [13] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会肿瘤学分会肺癌临床诊疗指南(2021 版) [J]. 中华医学杂志, 2021, 101(23): 1725-1757.
- [14] 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.
- [15] ZHANG Q C, XU K. The role of regulators of RNA m⁶A methylation in lung cancer [J]. Genes Dis, 2023, 10(2): 495-504.
- [16] WANG H S, DENG Q Q, LV Z Y, et al. N6-methyladenosine induced miR-143-3p promotes the brain metastasis of lung cancer via regulation of VASH1 [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 181.
- [17] MA L, XUE X, ZHANG X, et al. The essential roles of m⁶A RNA modification to stimulate ENO1-dependent glycolysis and tumorigenesis in lung adenocarcinoma [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 36-55.
- [18] JI Y, ZHAO Q, FENG W, et al. N6-methyladenosine modification of CIRCKRT17 initiated by METTL3 promotes osimertinib resistance of lung adenocarcinoma by EIF4A3 to enhance YAP1 stability [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(22): 5582.
- [19] GAO F Y, WANG Q Q, ZHANG C, et al. RNA methyltransferase METTL3 induces intrinsic resistance to gefitinib by combining with met to regulate PI3K/AKT pathway in lung adenocarcinoma [J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(5): 2418-2425.