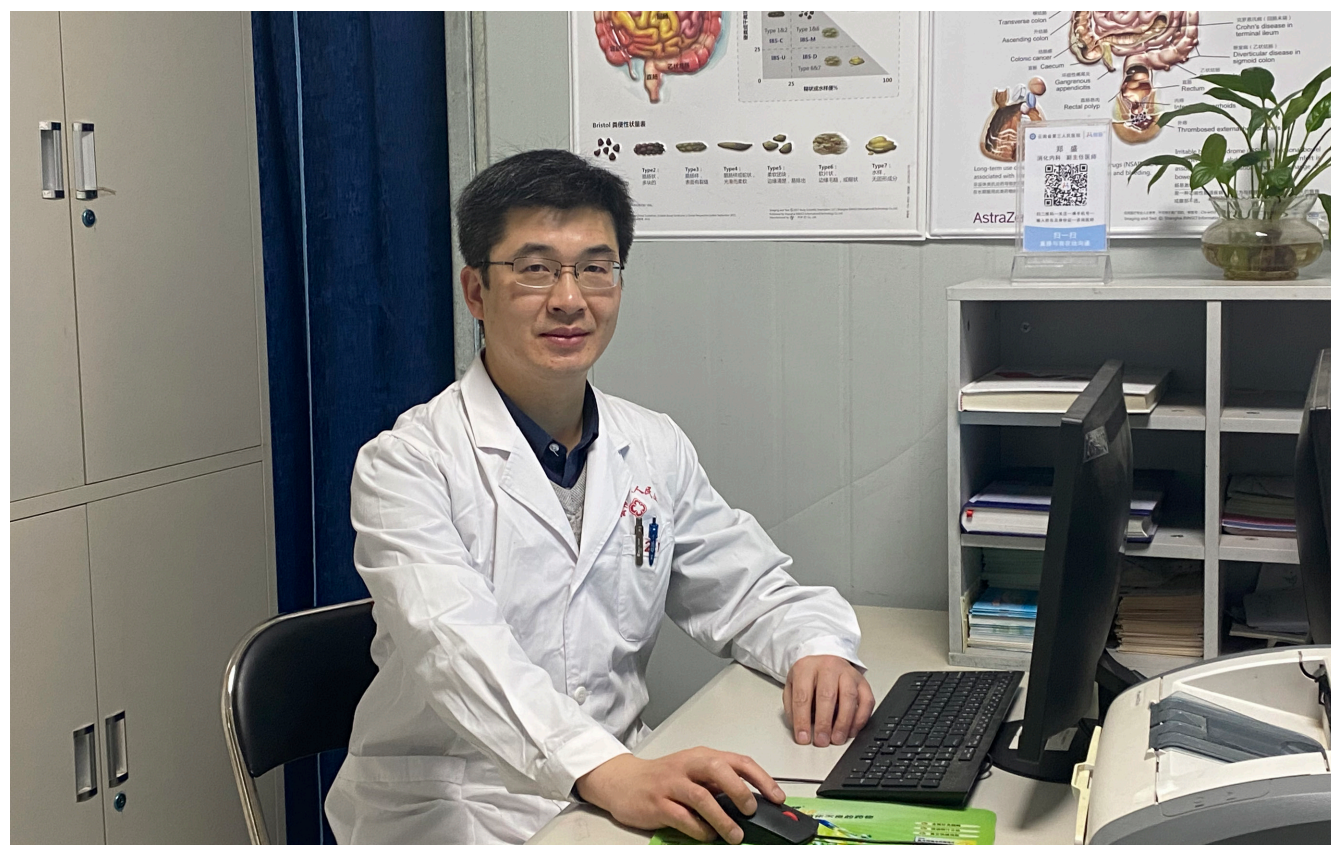


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2021 年 7 月 8 日      第 29 卷      第 13 期      (Volume 29 Number 13)**



**13 / 2021**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



### 述评

- 677 射频消融治疗肝细胞癌的预后因素及研究新进展  
白秀梅, 杨薇
- 684 人工智能与炎症性肠病  
陈垒, 李德春

### 基础研究

- 690 LINC00963通过miR-146a-5p/NFE2L1轴调控胃癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究  
徐万苏, 柯飞, 许怡, 郑艺
- 701 木犀草素对吡哌美辛所致大鼠胃溃疡的防护作用  
王煦, 张娜, 王婷

### 临床研究

- 707 早期肠内结合肠外营养支持对重症心脏瓣膜病患者术后营养参数、炎症免疫及预后情况的干预作用  
贾义安, 黄小英, 朱锦江, 王烁
- 715 结肠镜检查治疗后肠穿孔高危因素及治疗方案对比分析  
杨帆, 徐继宗, 张弦

### 文献综述

- 720 m<sup>6</sup>A甲基化修饰在肝癌中的研究进展  
金松, 朱小年, 谭盛葵
- 726 药物性肝损伤发病机制及诊断标志物研究进展  
杨晨茜, 姚冬梅

### 临床实践

- 733 冷内镜黏膜切除术比较常规内镜黏膜切除术治疗5-10 mm结直肠无蒂腺瘤的疗效分析  
朱晓佳, 吴璋莹, 戴华梅, 冷芳, 叶长根, 杨力
- 741 经骶前间隙双套管持续负压冲洗法在60岁以上老年腹腔镜超低位直肠癌根治保肛术后吻合口瘘中的应用  
任慧, 顾立强, 陈晶晶

## 消 息

- 683 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯  
725 《世界华人消化杂志》修回稿须知  
732 《世界华人消化杂志》正文要求  
740 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

## 封面故事

郑盛, 医学硕士, 副主任医师, 副教授, 硕士研究生导师, 云南省第三人民医院消化内科行政副主任, 云南省医学高层次后备人才培养对象. 长期从事消化内科临床工作, 研究方向为干细胞治疗终末期肝病、炎症性肠病的基础和临床研究; 消化内镜技术的临床应用. 发表科研论文30余篇, 其中SCI收录7篇; 获国家实用新型专利5项; 主持、参与多项省、厅级科研项目; 2018年获云南省科技进步特等奖1项.

## 本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

## 世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-07-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



## Contents

Volume 29 Number 13 July 8, 2021

### EDITORIAL

- 677 Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: Prognostic factors and recent advances  
*Bai XM, Yang W*
- 684 Artificial intelligence and inflammatory bowel disease  
*Chen L, Li DC*

### BASIC RESEARCH

- 690 LINC00963 regulates gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion through miR-146a-5p/NFE2L1 axis  
*Xu WS, Ke F, Xu Y, Zheng Y*
- 701 Protective effect of luteolin on indomethacin-induced gastric ulcer in rats  
*Wang X, Zhang N, Wang T*

### CLINICAL RESEARCH

- 707 Effect of early combined enteral and parenteral nutrition support on postoperative nutritional parameters, inflammatory immunity, and prognosis in patients with severe heart valvular disease  
*Jia YA, Huang XY, Zhu JJ, Wang S*
- 715 Comparison of risk factors and treatments for intestinal perforation after colonoscopic treatment  
*Yang F, Xu JZ, Zhang X*

### REVIEW

- 720 Advances in research of m<sup>6</sup>A methylation in hepatocellular carcinoma  
*Jin S, Zhu XN, Tan SK*
- 726 Research advances in pathogenesis and diagnostic markers of drug-induced liver injury  
*Yang CX, Yao DM*

### CLINICAL PRACTICE

- 733 Efficacy of cold endoscopic mucosal resection vs conventional endoscopic mucosal resection in treatment of nonpedunculated colorectal polyps sized 5-10 mm  
*Zhu XJ, Wu ZX, Dai HM, Leng F, Ye CG, Yang L*
- 741 Continuous negative pressure irrigation with double cannula through the anterior sacral space for treatment of anastomotic fistula after anus-preserving laparoscopic radical resection for ultra-low rectal cancer in elderly patients  
*Ren H, Gu LQ, Chen JJ*



## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 13 July 8, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Sheng Zheng, Associate Chief Physician, Department of Gastroenterology, The Third People's Hospital of Yunnan Province, No. 292 Beijing Road, Guandu District, Kunming 650011, Yunnan Province, China. zheng\_sheng523@163.com

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*

Production Editor: *Yan-Liang Zhang*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Xiang Li*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** July 8, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## m<sup>6</sup>A甲基化修饰在肝癌中的研究进展

金松, 朱小年, 谭盛葵

金松, 朱小年, 谭盛葵, 桂林医学院 广西壮族自治区桂林市 541100

金松, 硕士研究生, 主要研究方向为流行病学与卫生统计学.

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目, No.82060607和No.82060621.

**作者贡献分布:** 金松与朱小年对此文所做的贡献均等; 资料的收集, 文献查阅由金松完成; 本综述写作由金松和朱小年完成; 谭盛葵审核.

**通讯作者:** 谭盛葵, 教授, 541100, 广西壮族自治区桂林市临桂区致远路1号, 桂林医学院公共卫生学院. sktan2008@sina.cn

**收稿日期:** 2021-03-31

**修回日期:** 2021-04-27

**接受日期:** 2021-05-25

**在线出版日期:** 2021-07-08

### Advances in research of m<sup>6</sup>A methylation in hepatocellular carcinoma

Song Jin, Xiao-Nian Zhu, Sheng-Kui Tan

**Song Jin, Xiao-Nian Zhu, Sheng-Kui Tan**, School of Public Health, Guilin Medical University, Guilin 541100, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China, No. 82060607 and No. 82060621.

**Corresponding author:** Sheng-Kui Tan, Professor, School of Public Health, Guilin Medical University, No. 1 Zhiyuan Road, Guilin 541100, Guangxi Zhuang Autonomous Region, China. sktan2008@sina.cn

**Received:** 2021-03-31

**Revised:** 2021-04-27

**Accepted:** 2021-05-25

**Published online:** 2021-07-08

### Abstract

RNA modification plays a vital role in many biological processes, and its abnormalities are associated with the

progression of cancer. "N<sup>6</sup>-methyladenine (m<sup>6</sup>A) modification is the most prevalent and important RNA modification that plays a key role in almost all important biological processes. m<sup>6</sup>A methylation is a dynamic reversible process mediated by methyltransferases (m<sup>6</sup>A writers), demethylases (m<sup>6</sup>A erasers), and m<sup>6</sup>A recognition protein (m<sup>6</sup>A readers). In this paper, we review the m<sup>6</sup>A methylation modification and its associated regulatory proteins, with an emphasis on the role of m<sup>6</sup>A methylation in the development of liver cancer.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** RNA modification; m<sup>6</sup>A methylation; Hepatocellular carcinoma

**Citation:** Jin S, Zhu XN, Tan SK. Advances in research of m<sup>6</sup>A methylation in hepatocellular carcinoma. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2021; 29(13): 720-725

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/720.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v29.i13.720>

### 摘要

RNA修饰在许多生物学功能中起到至关重要的作用, 其调控异常与癌症的进展有关. N<sup>6</sup>-甲基腺嘌呤(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m<sup>6</sup>A)甲基化修饰是最普遍最重要的RNA修饰, 在几乎所有重要的生物过程中发挥关键作用. m<sup>6</sup>A甲基化是由甲基转移酶(m<sup>6</sup>A writers)、去甲基化酶(m<sup>6</sup>A erasers)和m<sup>6</sup>A识别蛋白(m<sup>6</sup>A readers)介导的动态可逆过程. 本文主要对m<sup>6</sup>A甲基化修饰及其相关调节蛋白进行综述, 并重点介绍m<sup>6</sup>A甲基化在肝癌发生发展过程中的作用.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** RNA修饰; m<sup>6</sup>A甲基化; 肝细胞肝癌

**核心提要:** N<sup>6</sup>-甲基腺嘌呤(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m<sup>6</sup>A)甲基化修饰在肝癌的发展过程中有重要的作用. 本文对m<sup>6</sup>A修饰的相关蛋白及m<sup>6</sup>A甲基化在肝癌中的作用及其机制进行综述, 旨在为肝癌的早期诊断、治疗提供研究线索, 讨论m<sup>6</sup>A成为肝癌治疗和预后新靶点的可行性.

**文献来源:** 金松, 朱小年, 谭盛葵. m<sup>6</sup>A甲基化修饰在肝癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2021; 29(13): 720–725

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i13/720.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i13.720>

## 0 引言

表观遗传学在癌症的发生发展过程中起到了非常重要的作用, 其包括DNA甲基化、组蛋白修饰和RNA修饰等. 到目前为止, 已经鉴定出超过170种RNA修饰, 包括RNA甲基化、伪尿苷化(pseudouridine  $\psi$ )、N<sup>1</sup>-甲基腺苷(N<sup>1</sup>-methyl-Adenosine, M<sup>1</sup>A)等<sup>[1]</sup>. N<sup>6</sup>-甲基腺嘌呤(N<sup>6</sup>-methyladenosine, m<sup>6</sup>A)甲基化是RNA修饰中最广泛最重要的化学修饰之一, 最初于1974年在mRNA中被发现<sup>[2]</sup>, 其广泛存在于真核生物的mRNA和长链非编码RNA(long non-codingRNA, lncRNA)中. m<sup>6</sup>A甲基化在RNA修饰中非常普遍, 参与了RNA基本的病理生理代谢过程, 包括剪接、核输出、翻译和衰变等<sup>[3]</sup>.

m<sup>6</sup>A甲基化是指将甲基转移到核酸中腺苷的N-6位置<sup>[4]</sup>, 它是在1974年纯化的poly(A)RNA片段中发现的, 它是真核细胞中最普遍、最丰富的修饰之一, 几乎存在于所有真核生物中<sup>[5]</sup>. m<sup>6</sup>A甲基化主要出现在RRm6ACH的共识序列中([G/A/U][G>A] m<sup>6</sup>AC[U>A>C]), 并富集于转录起始区、编码序列(Coding sequence, CDS)和3'-非翻译区(3'-UTR)<sup>[6]</sup>. m<sup>6</sup>A修饰是一个动态的可逆的生物过程, 受甲基转移酶(也称为m<sup>6</sup>A writers)和去甲基化酶(也称为m<sup>6</sup>A erasers)的调控, 另外还有识别m<sup>6</sup>A修饰的结合蛋白(也称为m<sup>6</sup>A readers)的参与.

本文通过m<sup>6</sup>A甲基化修饰的相关调节蛋白阐述m<sup>6</sup>A甲基化在肝癌中的作用及其机制, 旨在为肝癌的早期诊断、治疗和预后提供研究方向和线索, 讨论m<sup>6</sup>A成为肝癌治疗和预后新靶点的可行性, 为后续关于m<sup>6</sup>A甲基化研究提供思路.

## 1 m<sup>6</sup>A甲基化的调控因子

**1.1 m<sup>6</sup>A writers** m<sup>6</sup>A甲基转移酶是调控m<sup>6</sup>A甲基化修饰的重要酶类, 由多种m<sup>6</sup>A甲基转移酶复合物组成, 包括甲基转移酶3(methyltransferase-like 3, METTL3)、甲基转移酶14(methyltransferase-like 14, METTL14)、Wilms肿瘤结合蛋白(wilms tumor 1-associating protein, WTAP)

等<sup>[7]</sup>. 其中METTL3是可以将甲基从S-腺苷甲硫氨酸(S-adenosylmethionine, SAM)转移至受体腺嘌呤部分的催化亚基, METTL14作为一种伪甲基转移酶来支持METTL3并识别目的RNA, 而WTAP具有确保METTL3-METTL14异源二聚体的定位并促进其催化活性的功能<sup>[7]</sup>. 还有一些其他的调控蛋白包括RNA调控结合蛋白15(wilms tumor 1-associating protein, RBM15)、类病毒m<sup>6</sup>A相关甲基转移酶(vir-like m<sup>6</sup>A methyltransferase associated, VIRMA)等也起到甲基转移酶的作用<sup>[8]</sup>.

METTL3是最早被鉴定出来的甲基转移酶, 1997年Bokar等人<sup>[9]</sup>首次从Hela细胞中分离出METTL3, 发现其可以作为m<sup>6</sup>A “writers” 具有催化mRNA和非编码RNA的功能. 它可以催化甲基从S-腺苷甲硫氨酸转移到受体腺嘌呤上<sup>[10]</sup>. METTL3在肝癌<sup>[11]</sup>、乳腺癌<sup>[4,12]</sup>、胃癌<sup>[7]</sup>等多种癌症细胞中高表达, 具有促进癌细胞侵袭和转移的作用. 也有研究表明METTL3有抑癌作用, 过表达METTL3可抑制胶质母细胞瘤干细胞的生长、自我更新和肿瘤发生<sup>[13]</sup>. METTL3是研究较多的甲基转移酶, 但它的功能和作用机制尚未完全明了, 还需进一步的探索.

METTL14对细胞的增殖分化具有双向作用, Sun<sup>[14]</sup>等人在他们的研究中发现: METTL14可以参与lncRNA-942的m<sup>6</sup>A修饰, 分别增强细胞色素P450家族1B1(cytochrome P450, family1, subfamily b, polypeptide1, CYP1B1)和趋化因子受体4(CXC chemokine receptor 4, CXCR4)的表达和稳定性, 从而促进细胞增殖和集落形成, 抑制细胞凋亡. 然而, 还有类似研究表明<sup>[12]</sup>, METTL14的过表达抑制乳腺癌细胞生长和集落形成. 另外METTL3和METTL14可以形成稳定不对称的METTL3-METTL14复合物并与WTAP结合, 发挥甲基化功能<sup>[10]</sup>. METTL14的下调还与肿瘤的恶化及患者预后较差及生存期较短密切相关<sup>[15,16]</sup>. 提示METTL14在预测肿瘤转移和复发方面具有潜在的作用.

WTAP并没有催化甲基化结构域和甲基化酶的活性, 但它是甲基转移酶复合体的组成部分, 能将METTL3-METTL14异二聚体定位于核斑点并激活甲基转移酶复合物从而促进m<sup>6</sup>A甲基化修饰<sup>[5]</sup>. 有大量研究表明WTAP在多种肿瘤中过表达, 并与患者预后不良有关. WTAP和m<sup>6</sup>A在胃癌组织和细胞中的表达均上调, WTAP的过表达与胃癌患者预后不良密切相关<sup>[17]</sup>.

此外, 陆续发现的甲基转移酶如METTL16、METTL5和锌指CCHC-4 (ZCCHC4)也是m<sup>6</sup>A甲基转移酶, 可直接催化RNA分子中的m<sup>6</sup>A修饰<sup>[18]</sup>.

**1.2 m<sup>6</sup>A erasers** m<sup>6</sup>A修饰是一个动态可逆的过程<sup>[5]</sup>, 需要去甲基化酶参与去甲基化过程. 主要的去甲基化酶有脂肪量和肥胖相关基因(fat mass and obesity associated gene,



FTO)和AlkB同源蛋白5(alkylation repair homolog protein 5, ALKBH5), FTO可以通过调节m<sup>6</sup>A修饰影响mRNA的稳定性和翻译效率<sup>[5]</sup>, ALKBH5则通过氧化性逆转m<sup>6</sup>A来影响mRNA的输出、代谢和mRNA加工因子在核斑中的组装<sup>[19]</sup>. 两者均在肿瘤的发生和发展具有双向调节作用.

FTO是第一个被发现的m<sup>6</sup>A去甲基化酶. 在生理条件下, m<sup>6</sup>A是目前发现的FTO去甲基化作用的最佳底物<sup>[20]</sup>. FTO的作用与m<sup>6</sup>A的位置有关: 在细胞核中, FTO对核小RNA(small nuclearRNA, snRNA)中的m<sup>6</sup>A和m<sup>6</sup>A<sub>m</sub>至关重要; 而在细胞质中, FTO对poly-A RNA中的m<sup>6</sup>A<sub>m</sub>至关重要<sup>[21]</sup>. Li<sup>[22]</sup>在研究中发现FTO在肝细胞癌中表达上调. 此外, FTO沉默时HCC细胞中m<sup>6</sup>A水平升高, 且在小鼠体内敲除FTO可以抑制肿瘤的生长.

ALKBH5是另一种去甲基化酶, 存在于细胞核中, 过表达ALKBH5的细胞中mRNA的m<sup>6</sup>A水平显著降低. ALKBH5可以影响mRNA的输出和装配过程<sup>[19]</sup>. ALKBH5通过催化NANOG mRNA 3'-UTR腺苷残基的去甲基化, 促进乳腺癌干细胞(breast cancer stem cells, BCSC)在肿瘤微环境中的生长和富集<sup>[23]</sup>. 另外, ALKBH5降低了lncRNA核旁斑组装转录本1的水平, lncRNA核旁斑组装转录本1在胃癌细胞和组织中过表达, 在胃癌的侵袭和转移过程中发挥了重要作用<sup>[24]</sup>.

**1.3 m<sup>6</sup>A readers** m<sup>6</sup>A的阅读蛋白指的是一类含有YTH结构域的蛋白的总称, 主要包括YTH-N6甲基腺苷RNA结合蛋白(YTH N6-methyladenosine RNA-binding protein 1/2/3, YTHDF1/2/3)、YT512-同源结构域蛋白(YT512-B homology domain-containing protein, YTHDC1/2)等. 除了YTH结构域家族, 其他阅读器如核不均一核糖核蛋白(heterogeneous nuclear ribonucleoprotein, HNRNP)家族、胰岛素样生长因子2 mRNA结合蛋白(insulin-like growth factor2 binding proteins, IGF2BPs, 包括IGF2BP1/2/3)和真核翻译起始因子3(eukaryotic translation initiation factor3, eIF3)已经被发现<sup>[18,25]</sup>. 与阅读器蛋白结合的经m<sup>6</sup>A修饰的mRNA, 其亲和力比未修饰的mRNA增强10-50倍, 可编码m<sup>6</sup>A修饰信息, 发挥翻译等功能. 最近的研究发现, FMR1和LRPPRC也可以作为m<sup>6</sup>A的阅读器参与m<sup>6</sup>A的修饰<sup>[26]</sup>.

YTHDF1在肝癌中强烈表达, 与患者预后不良密切相关. YTHDF1调控的下游分子参与细胞周期、氨基酸降解和脂质代谢<sup>[27]</sup>. Zhong等<sup>[28]</sup>人的研究显示YTHDF2在肝癌中可能发挥抑癌作用, 因为过表达YTHDF2可抑制肝癌细胞的增殖, 促进细胞凋亡. 且YTHDF2的表达与患者生存期呈负相关. 因此, YTHDF2在肝癌中具有致癌作用, 可能会成为检测肝癌的一个有用的生物标志物<sup>[29]</sup>.

YTHDC1调控RNA的剪接, 其YTH域特异性识别m<sup>6</sup>A修饰, 优先识别G(m<sup>6</sup>A)C序列<sup>[30]</sup>. YTHDC2调控m<sup>6</sup>A分子的稳定性, 并促进RNA降解机制的形成, 它还可以利用其独特的RNA结构在m<sup>6</sup>A mRNA和核糖体之间建立桥梁, 促进其有效翻译<sup>[31]</sup>. YTH家族的很多功能和机制尚未十分清楚, 还需做进一步的研究.

## 2 m<sup>6</sup>A在肝癌中的作用及其机制

m<sup>6</sup>A调控因子在肝癌中是失调的, 近年来m<sup>6</sup>A在肝癌中的作用及其机制陆续被阐述. “m<sup>6</sup>A writers” “m<sup>6</sup>A erasers” 和 “m<sup>6</sup>A readers” 在肝癌的发生发展过程中起到各自的作用. 多个研究发现<sup>[32-34]</sup>, METTL3在人肝癌中具有致癌功能, 在原位异种肝移植模型中, 敲低METTL3可降低肝癌的发生和肺转移. 从机制上讲, METTL3促进肿瘤抑制细胞因子信号转导抑制因子2(suppressor of cytokine signaling2, SOCS2)mRNA 3'端的m<sup>6</sup>A修饰, 从而通过依赖YTHDF2的途径促进SOCS2 mRNA降解<sup>[32]</sup>. 另外METTL3的缺失在体内均可下调m<sup>6</sup>A, 降低癌细胞的迁移、侵袭和上皮-间质转化(EMT)的能力, m<sup>6</sup>A可以调控EMT的进展和Snail(EMT过程中关键的转录抑制因子)的表达<sup>[33]</sup>. 此外, 降低METTL3表达可以抑制mTORC1活性, 促进肝癌细胞的糖酵解. 无论是在单独治疗还是与抗代谢物联合治疗上, METTL3都是HCC的理想治疗靶点<sup>[35]</sup>. 临床资料显示肝癌组织中METTL3和YTHDF1的含量高于邻近正常组织, 并且与肝癌患者生存期较短和预后不良有关<sup>[36]</sup>.

有大量研究表明METTL14可以发挥抑制癌症的功能. METTL14在肝癌细胞的表达降低, 并且与肝癌的复发相关, 已经证实METTL14过表达可显著增加m<sup>6</sup>A修饰的pri-miR-126数量; 从机制上讲, METTL14可以以微处理器蛋白DGCR8依赖的方式正向调节pri-miR126, miR-126反过来又可下调METTL14的表达抑制肿瘤的转移<sup>[16]</sup>; METTL14的下调可以降低m<sup>6</sup>A水平和miR-126的表达, 从而促进肝癌的转移<sup>[37]</sup>. 在另一项研究中, METTL14被发现通过促进miR-375 m<sup>6</sup>A依赖的成熟而抑制结肠癌进展, 这不仅可以通过靶向Yes相关蛋白1(YAP1)抑制癌细胞增殖, 还可以通过miR-375/SP1通路抑制癌细胞的迁移和侵袭<sup>[15]</sup>.

KIAA1429(VIRMA, vir-Like m<sup>6</sup>A相关甲基转移酶)也在m<sup>6</sup>A修饰中起到关键的作用, KIAA1429在HCC组织中的表达明显高于癌旁组织, 且KIAA1429表达升高的HCC患者总生存期和无病生存期较差. GATA3(GATA相关蛋白3)是KIAA1429介导的m<sup>6</sup>A修饰的直接下游靶点, 沉默GATA3可以逆转KIAA1429抑制的细胞增殖和转移<sup>[38]</sup>.



m<sup>6</sup>A甲基化是一个可逆的过程, m<sup>6</sup>A去甲基化酶与肝癌的发生和发展也有着密切的联系. 有研究表明FTO在HCC组织和细胞中均表达上调. 此外, 敲除FTO时HCC细胞中m<sup>6</sup>A水平升高并抑制肝癌的增殖, 其机制可能是FTO可以降低PKM2(丙酮酸激酶)mRNA的甲基化, 从而上调PKM2的表达, 是肝癌预后不良和生存期较短的原因之一, 并为肝癌的治疗提供潜在靶点<sup>[22]</sup>. 敲除FTO诱导细胞周期阻滞, 抑制肝癌细胞集落形成能力, 并伴随整体m<sup>6</sup>A水平的升高<sup>[11]</sup>. 然而也有研究显示FTO在肝癌发展过程中起保护作用, 肝细胞特异性FTO缺失可以影响肝癌起始期, 还抑制Cul4a的翻译而影响肝癌发展<sup>[39]</sup>. 另外在肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)中发现了FTO蛋白水平的下调, 且在ICC中FTO的丢失与癌症的侵袭性和不良预后相关; 在功能上, 敲除FTO可减少ICC细胞的凋亡<sup>[37]</sup>. FTO在肝细胞癌和肝内胆管癌中呈现相反功能, 还需做进一步的探索. ALKBH5在肝癌中的表达也是下调的, 并与肝癌患者预后不良相关, 其机制可能是ALKBH5可介导的m<sup>6</sup>A修饰被IGFBP1识别, 使得LY6/PLAUR结构域1(LYPD1)转录后失活(LYPD1是已被确认的肝癌致癌因子)并促进肝癌的发生<sup>[37]</sup>.

除了甲基化酶和去甲基化酶, m<sup>6</sup>A阅读蛋白也被证明与肝癌的发生有关. YTHDF1在肝癌中表达上调, 且与肝癌患者术后总生存期较短相关. YTHDF1是一个参与调节肝癌细胞周期和代谢的独立不良预后因子, 被认为是一种促癌因素<sup>[31]</sup>. 虽然YTHDF2被称为m<sup>6</sup>A阅读器, 但研究表明YTHDF2可以影响细胞中m<sup>6</sup>A甲基化水平, Yang等人<sup>[40]</sup>发现miR-145是YTHDF2的转录后调节因子. miR-145与YTHDF2 mRNA的3'UTR结合, 显著抑制其表达, 而miR-145在肝癌中经常下调, 并与YTHDF2的表达呈负相关, 这意味着YTHDF2在肝癌患者中可能上调. 肝脏中FTO可抑制DEN(二乙基亚硝铵)诱导的HCC发展, 还可能靶向Cul4a mRNA降低Cul4a蛋白水平, 从而阻断细胞周期进程和增殖. 因此, FTO-CUL4A轴可能是HCC治疗的一个有希望的靶点<sup>[39]</sup>. YTHDF3可作为促癌因子, 通过增强ZEB1 mRNA的稳定性来促进肝癌的迁移、侵袭和EMT过程<sup>[41]</sup>. YTH家族的其他成员, 如YTHDC1和YTHDC2, 在肝癌发展中的参与尚需要进一步研究.

IGF2BP2过表达在体内外均能促进肝癌的增殖, 其可能的机制为IGF2BP2直接识别并结合到FEN1(皮瓣内切酶1)mRNA上的m<sup>6</sup>A位点, 增强了FEN1 mRNA的稳定性, 而FEN1已被证明是促癌因素, 促进肝癌的生长和转移. 靶向METTL3-IGFBP2-FEN1通路可能是HCC治疗的一种新的有效策略<sup>[42]</sup>.

以上的研究表明m<sup>6</sup>A修饰和m<sup>6</sup>A调节因子在肝癌发生中的复杂作用, m<sup>6</sup>A修饰和m<sup>6</sup>A调控因子参与调控癌细胞增殖、迁移、侵袭、EMT等过程. 但是有些研究对同一种调控因子的表达和功能是矛盾的, 并没有确切统一的定论. 因此, m<sup>6</sup>A调控肝癌进展的机制有待进一步研究.

### 3 结论

近年来, RNA的m<sup>6</sup>A修饰越来越受到人们的关注, 随着检测技术的提高和表观遗传学研究的进展, 近年来有大量研究揭示了m<sup>6</sup>A修饰在肿瘤中的作用, 包括肝癌. 然而不同的m<sup>6</sup>A修饰酶在肝癌中的功能作用各异, 并且十分复杂. m<sup>6</sup>A调控肝癌进展的机制有待进一步研究, 未来的效应因子也需要识别癌症特异性的m<sup>6</sup>A修饰以进行早期诊断. 另外, 鉴于m<sup>6</sup>A修饰和调控在许多癌症中的关键作用, 靶向失调的m<sup>6</sup>A调控可能是一种治疗癌症的选择. 因此, 更好地了解m<sup>6</sup>A可能会改善未来的癌症治疗.

### 4 参考文献

- 1 Roundtree IA, Evans ME, Pan T, He C. Dynamic RNA Modifications in Gene Expression Regulation. *Cell* 2017; 169: 1187-1200 [PMID: 28622506 DOI: 10.1016/j.cell.2017.05.045]
- 2 陈俊文, 王侠, 王科峰. RNA m<sup>6</sup>A修饰与肿瘤. *现代肿瘤医学* 2020; 28: 3248-3254 [DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.18.035]
- 3 Pan XY, Huang C, Li J. The emerging roles of m<sup>6</sup>A modification in liver carcinogenesis. *Int J Biol Sci* 2021; 17: 271-284 [PMID: 33390849 DOI: 10.7150/ijbs.50003]
- 4 Wang Y, Zhang Y, Du Y, Zhou M, Hu Y, Zhang S. Emerging roles of N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) modification in breast cancer. *Cell Biosci* 2020; 10: 136 [PMID: 33292526 DOI: 10.1186/s13578-020-00502-3]
- 5 Liang Y, Zhan G, Chang KJ, Yang YP, Wang L, Lin J, Hsu CH. The roles of m<sup>6</sup>A RNA modifiers in human cancer. *J Chin Med Assoc* 2020; 83: 221-226 [PMID: 31904662 DOI: 10.1097/jcma.0000000000000251]
- 6 Meyer KD, Saletore Y, Zumbo P, Elemento O, Mason CE, Jaffrey SR. Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons. *Cell* 2012; 149: 1635-1646 [PMID: 22608085 DOI: 10.1016/j.cell.2012.05.003]
- 7 Wang Q, Geng W, Guo H, Wang Z, Xu K, Chen C, Wang S. Emerging role of RNA methyltransferase METTL3 in gastrointestinal cancer. *J Hematol Oncol* 2020; 13: 57 [PMID: 32429972 DOI: 10.1186/s13045-020-00895-1]
- 8 Shi H, Wei J, He C. Where, When, and How: Context-Dependent Functions of RNA Methylation Writers, Readers, and Erasers. *Mol Cell* 2019; 74: 640-650 [PMID: 31100245 DOI: 10.1016/j.molcel.2019.04.025]
- 9 Bokar JA, Shambaugh ME, Polayes D, Matera AG, Rottman FM. Purification and cDNA cloning of the AdoMet-binding subunit of the human mRNA (N<sup>6</sup>-adenosine)-methyltransferase. *RNA* 1997; 3: 1233-1247 [PMID: 9409616]
- 10 Zhang Y, Geng X, Li Q, Xu J, Tan Y, Xiao M, Song J, Liu F, Fang C, Wang H. m<sup>6</sup>A modification in RNA: biogenesis, functions and roles in gliomas. *J Exp Clin Cancer Res* 2020; 39: 192 [PMID: 32943100 DOI: 10.1186/s13046-020-01706-8]
- 11 Chen M, Wong CM. The emerging roles of N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) deregulation in liver carcinogenesis. *Mol Cancer* 2020; 19: 44 [PMID: 32111216 DOI: 10.1186/s12943-020-01172-y]

- 12 Wu L, Wu D, Ning J, Liu W, Zhang D. Changes of N6-methyladenosine modulators promote breast cancer progression. *BMC Cancer* 2019; 19: 326 [PMID: 30953473 DOI: 10.1186/s12885-019-5538-z]
- 13 Wu Y, Zhang S, Yuan Q. N(6)-Methyladenosine Methyltransferases and Demethylases: New Regulators of Stem Cell Pluripotency and Differentiation. *Stem Cells Dev* 2016; 25: 1050-1059 [PMID: 27216987 DOI: 10.1089/scd.2016.0062]
- 14 Sun T, Wu Z, Wang X, Wang Y, Hu X, Qin W, Lu S, Xu D, Wu Y, Chen Q, Ding X, Guo H, Li Y, Wang Y, Fu B, Yao W, Wei M, Wu H. LNC942 promoting METTL14-mediated m<sup>6</sup>A methylation in breast cancer cell proliferation and progression. *Oncogene* 2020; 39: 5358-5372 [PMID: 32576970 DOI: 10.1038/s41388-020-1338-9]
- 15 Chen X, Xu M, Xu X, Zeng K, Liu X, Sun L, Pan B, He B, Pan Y, Sun H, Xia X, Wang S. METTL14 Suppresses CRC Progression via Regulating N6-Methyladenosine-Dependent Primary miR-375 Processing. *Mol Ther* 2020; 28: 599-612 [PMID: 31839484 DOI: 10.1016/j.ymthe.2019.11.016.]
- 16 Ma JZ, Yang F, Zhou CC, Liu F, Yuan JH, Wang F, Wang TT, Xu QG, Zhou WP, Sun SH. METTL14 suppresses the metastatic potential of hepatocellular carcinoma by modulating N<sup>6</sup>-methyladenosine-dependent primary MicroRNA processing. *Hepatology* 2017; 65: 529-543 [PMID: 27774652 DOI: 10.1002/hep.28885]
- 17 Yu H, Zhao K, Zeng H, Li Z, Chen K, Zhang Z, Li E, Wu Z. N<sup>6</sup>-methyladenosine (m<sup>6</sup>A) methyltransferase WTAP accelerates the Warburg effect of gastric cancer through regulating HK2 stability. *Biomed Pharmacother* 2021; 133: 111075 [PMID: 33378974 DOI: 10.1016/j.biopha.]
- 18 Alarcón CR, Goodarzi H, Lee H, Liu X, Tavazoie S, Tavazoie SF. HNRNPA2B1 Is a Mediator of m(6)A-Dependent Nuclear RNA Processing Events. *Cell* 2015; 162: 1299-1308 [PMID: 26321680 DOI: 10.1016/j.cell.]
- 19 Zheng G, Dahl JA, Niu Y, Fedorcsak P, Huang CM, Li CJ, Vågbo CB, Shi Y, Wang WL, Song SH, Lu Z, Bosmans RP, Dai Q, Hao YJ, Yang X, Zhao WM, Tong WM, Wang XJ, Bogdan F, Furu K, Fu Y, Jia G, Zhao X, Liu J, Krokan HE, Klungland A, Yang YG, He C. ALKBH5 is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility. *Mol Cell* 2013; 49: 18-29 [PMID: 23177736 DOI: 10.1016/j.molcel.2012.10.015]
- 20 Jia G, Fu Y, Zhao X, Dai Q, Zheng G, Yang Y, Yi C, Lindahl T, Pan T, Yang YG, He C. N6-methyladenosine in nuclear RNA is a major substrate of the obesity-associated FTO. *Nat Chem Biol* 2011; 7: 885-887 [PMID: 22002720 DOI: 10.1038/nchembio.687]
- 21 Wei J, Liu F, Lu Z, Fei Q, Ai Y, He PC, Shi H, Cui X, Su R, Klungland A, Jia G, Chen J, He C. Differential m<sup>6</sup>A, m<sup>6</sup>A<sub>int</sub>, and m<sup>1</sup>A Demethylation Mediated by FTO in the Cell Nucleus and Cytoplasm. *Mol Cell* 2018; 71: 973-985.e5 [PMID: 30197295 DOI: 10.1016/j.molcel.2018.08.011]
- 22 Li J, Zhu L, Shi Y, Liu J, Lin L, Chen X. m6A demethylase FTO promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis via mediating PKM2 demethylation. *Am J Transl Res* 2019; 11: 6084-6092 [PMID: 31632576]
- 23 Zhang C, Samanta D, Lu H, Bullen JW, Zhang H, Chen I, He X, Semenza GL. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m6A-demethylation of NANOG mRNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016; 113: E2047-E2056 [PMID: 27001847 DOI: 10.1073/pnas.]
- 24 Zhu Z, Qian Q, Zhao X, Ma L, Chen P. N<sup>6</sup>-methyladenosine ALKBH5 promotes non-small cell lung cancer progress by regulating TIMP3 stability. *Gene* 2020; 731: 144348 [PMID: 31927006 DOI: 10.1016/j.gene.2020.144348]
- 25 Zhao YL, Liu YH, Wu RF, Bi Z, Yao YX, Liu Q, Wang YZ, Wang XX. Understanding m<sup>6</sup>A Function Through Uncovering the Diversity Roles of YTH Domain-Containing Proteins. *Mol Biotechnol* 2019; 61: 355-364 [PMID: 30637606 DOI: 10.1007/s12033-018-00149-z]
- 26 Arguello AE, DeLiberto AN, Kleiner RE. RNA Chemical Proteomics Reveals the N<sup>6</sup>-Methyladenosine (m<sup>6</sup>A)-Regulated Protein-RNA Interactome. *J Am Chem Soc* 2017; 139: 17249-17252 [PMID: 29140688 DOI: 10.1021/jacs.7b09213]
- 27 Zhao X, Chen Y, Mao Q, Jiang X, Jiang W, Chen J, Xu W, Zhong L, Sun X. Overexpression of YTHDF1 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Biomark* 2018; 21: 859-868 [PMID: 29439311 DOI: 10.3233/CBM-170791]
- 28 Zhong L, Liao D, Zhang M, Zeng C, Li X, Zhang R, Ma H, Kang T. YTHDF2 suppresses cell proliferation and growth via destabilizing the EGFR mRNA in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2019; 442: 252-261 [PMID: 30423408 DOI: 10.1016/j.canlet.2018.11.006]
- 29 Zhang C, Huang S, Zhuang H, Ruan S, Zhou Z, Huang K, Ji F, Ma Z, Hou B, He X. YTHDF2 promotes the liver cancer stem cell phenotype and cancer metastasis by regulating OCT4 expression via m6A RNA methylation. *Oncogene* 2020; 39: 4507-4518 [PMID: 32366907 DOI: 10.1038/s41388-020-1303-7]
- 30 Xu C, Wang X, Liu K, Roundtree IA, Tempel W, Li Y, Lu Z, He C, Min J. Structural basis for selective binding of m6A RNA by the YTHDC1 YTH domain. *Nat Chem Biol* 2014; 10: 927-929 [PMID: 25242552 DOI: 10.1038/nchembio.1654]
- 31 Xu Y, Zhang W, Shen F, Yang X, Liu H, Dai S, Sun X, Huang J, Guo Q. YTH Domain Proteins: A Family of m<sup>6</sup>A Readers in Cancer Progression. *Front Oncol* 2021; 11: 629560 [PMID: 33692959 DOI: 10.3389/fonc.2021.629560]
- 32 Chen M, Wei L, Law CT, Tsang FH, Shen J, Cheng CL, Tsang LH, Ho DW, Chiu DK, Lee JM, Wong CC, Ng IO, Wong CM. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2. *Hepatology* 2018; 67: 2254-2270 [PMID: 29171881 DOI: 10.1002/hep.29683]
- 33 Lin X, Chai G, Wu Y, Li J, Chen F, Liu J, Luo G, Tauler J, Du J, Lin S, He C, Wang H. RNA m<sup>6</sup>A methylation regulates the epithelial mesenchymal transition of cancer cells and translation of Snail. *Nat Commun* 2019; 10: 2065 [PMID: 31061416 DOI: 10.1038/s41467-019-09865-9]
- 34 Zuo X, Chen Z, Gao W, Zhang Y, Wang J, Wang J, Cao M, Cai J, Wu J, Wang X. M6A-mediated upregulation of LINC00958 increases lipogenesis and acts as a nanotherapeutic target in hepatocellular carcinoma. *J Hemtol Oncol* 2020; 13: 5 [PMID: 31915027 DOI: 10.1186/s13045-019-0839-x]
- 35 Lin Y, Wei X, Jian Z, Zhang X. METTL3 expression is associated with glycolysis metabolism and sensitivity to glycolytic stress in hepatocellular carcinoma. *Cancer Med* 2020; 9: 2859-2867 [PMID: 32068977 DOI: 10.1002/cam4.2918]
- 36 Li Y, Qi D, Zhu B, Ye X. Analysis of m6A RNA Methylation-Related Genes in Liver Hepatocellular Carcinoma and Their Correlation with Survival. *Int J Mol Sci* 2021; 22 [PMID: 33540684 DOI: 10.3390/ijms22031474]
- 37 Chen Y, Zhao Y, Chen J, Peng C, Zhang Y, Tong R, Cheng Q, Yang B, Feng X, Lu Y, Xie H, Zhou L, Wu J, Zheng S. ALKBH5 suppresses malignancy of hepatocellular carcinoma via m<sup>6</sup>A-guided epigenetic inhibition of LYPD1. *Mol Cancer* 2020; 19: 123 [PMID: 32772918 DOI: 10.1186/s12943-020-01239-w]
- 38 Lan T, Li H, Zhang D, Xu L, Liu H, Hao X, Yan X, Liao H, Chen X, Xie K, Li J, Liao M, Huang J, Yuan K, Zeng Y, Wu H. KIAA1429 contributes to liver cancer progression through N6-methyladenosine-dependent post-transcriptional modification of GATA3. *Mol Cancer* 2019; 18: 186 [PMID: 31856849 DOI: 10.1186/s12943-019-1106-z]
- 39 Mittenbühler MJ, Saedler K, Nolte H, Kern L, Zhou J, Qian SB, Meder L, Ullrich RT, Brüning JC, Wunderlich FT. Hepatic FTO is dispensable for the regulation of metabolism but counteracts

- HCC development in vivo. *Mol Metab* 2020; 42: 101085 [PMID: 32956847 DOI: 10.1016/j.molmet.2020.101085]
- 40 Yang Z, Li J, Feng G, Gao S, Wang Y, Zhang S, Liu Y, Ye L, Li Y, Zhang X. MicroRNA-145 Modulates N<sup>6</sup>-Methyladenosine Levels by Targeting the 3'-Untranslated mRNA Region of the N<sup>6</sup>-Methyladenosine Binding YTH Domain Family 2 Protein. *J Biol Chem* 2017; 292: 3614-3623 [PMID: 28104805 DOI: 10.1074/jbc.M116.749689]
- 41 Chen H, Gu L, Orellana EA, Wang Y, Guo J, Liu Q, Wang L, Shen Z, Wu H, Gregory RI, Xing Y, Shi Y. METTL4 is an snRNA m<sup>6</sup>Am methyltransferase that regulates RNA splicing. *Cell Res* 2020; 30: 544-547 [PMID: 31913360 DOI: 10.1038/s41422-019-0270-4]
- 42 Pu J, Wang J, Qin Z, Wang A, Zhang Y, Wu X, Wu Y, Li W, Xu Z, Lu Y, Tang Q, Wei H. IGF2BP2 Promotes Liver Cancer Growth Through an m<sup>6</sup>A-FEN1-Dependent Mechanism. *Front Oncol* 2020; 10: 578816 [PMID: 33224879 DOI: 10.3389/fonc.2020.578816]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

## • 消息 •

### 《世界华人消化杂志》修回稿须知

本刊讯 为了保证作者来稿及时发表, 同时保护作者与《世界华人消化杂志》的合法权益, 本刊对修回稿要求如下。

#### 1 修回稿件件

来稿包括所有作者签名的作者投稿函。内容包括: (1)保证无重复发表或一稿多投; (2)是否有经济利益或其他关系造成的利益冲突; (3)所有作者均审读过该文并同意发表, 所有作者均符合作者条件, 所有作者均同意该文代表其真实研究成果, 保证文责自负; (4)列出通讯作者的姓名、地址、电话、传真和电子邮件; 通讯作者应负责与其他作者联系, 修改并最终审核核稿; (5)列出作者贡献分布; (6)来稿应附有作者工作单位的推荐信, 保证无泄密, 如果是几个单位合作的论文, 则需要提供所有参与单位的推荐信; (7)愿将印刷版和电子版版权转让给本刊编辑部。

#### 2 稿件修改

来稿经同行专家审查后, 认为内容需要修改、补充或删节时, 本刊编辑部将把原稿连同审稿意见、编辑意见发给作者修改, 而作者必须于15天内将单位介绍信、作者复核要点承诺书、版权转让信等书面材料电子版发回编辑部, 同时将修改后的电子稿件上传至在线办公系统; 逾期发回的, 作重新投稿处理。

#### 3 版权

本论文发表后作者享有非专有权, 文责由作者自负。作者可在本单位或本人著作集中汇编出版以及用于宣讲和交流, 但应注明发表于《世界华人消化杂志》××年; 卷(期); 起止页码。如有国内外其他单位和个人复制、翻译出版等商业活动, 须经得《世界华人消化杂志》编辑部书面同意, 其编辑版权属本刊所有。编辑部可将文章在《中国学术期刊光盘版》等媒体上长期发布; 作者允许该文章被美国《化学文摘》、荷兰《医学文摘库/医学文摘》、俄罗斯《文摘杂志》等国外相关文摘与检索系统收录。





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

