

甲基转移酶3抑制剂STM2457对人肝癌细胞系HepG2细胞m6A表达影响及机制的实验研究

王晴^{1a}, 李亦菲^{1b}, 孙天罕^{1a}, 刘美兰^{1a,2}, 李童^{1a,2}, 曹健夫^{1a,2}, 崔红元^{1a}

(1.北京医院, 国家老年医学中心, 中国医学科学院老年医学研究院 a. 普通外科, 肝胆胰外科; b. 临床生物样本管理中心, 北京100730; 2.北京协和医学院, 北京100006)

摘要: **目的** 分析甲基转移酶3(METTL3)抑制剂STM2457对人肝癌细胞系HepG2的影响, 重点研究其对N6-甲基腺苷(m6A)表达的影响及其抗肿瘤机制。 **方法** 将HepG2细胞分为实验组(STM2457处理)和对照组(DMSO处理)。利用纳米孔(Nanopore)测序技术, 结合m6Anet, NanoCount, xPore和GFOLD方法, 分别对m6A修饰水平、转录组表达及差异基因进行分析。通过基因本体(GO)和京都基因与基因组百科(KEGG)对差异基因进行功能富集分析。 **结果** STM2457降低HepG2细胞的m6A修饰位点数量(6 446 vs 11 549)及修饰水平(0.95 ± 0.03 vs 0.98 ± 0.03), 差异具有统计学意义($Z=-19.915$, $P<0.01$)。差异基因分析共筛选出109个上调基因和340个下调基因, 其中与肝癌发生发展密切相关的基因PDLIM5、AZGP1和RNASET2, 其m6A修饰水平降低, 而基因表达水平升高。功能富集分析结果显示, 差异基因主要富集在细胞黏附、凋亡、翻译调控及肝细胞癌相关通路。 **结论** STM2457通过抑制METTL3活性, 降低HepG2细胞的m6A修饰水平, 上调基因PDLIM5, AZGP1和RNASET2的表达, 促进HepG2细胞凋亡, 为肝癌治疗提供潜在治疗靶点。

关键词: 甲基转移酶3; STM2457; N6-甲基腺苷; 肝细胞癌

中图分类号: R735.7; R730.43 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2026)01-015-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2026.01.004

Experimental Study on the Effect and Mechanism of Methyltransferase 3 Inhibitor STM2457 on m6A Expression in HepG2 Human Hepatocellular Carcinoma Cells

WANG Qing^{1a}, LI Yifei^{1b}, SUN Tianhan^{1a}, LIU Meilan^{1a,2}, LI Tong^{1a,2}, CAO Jianfu^{1a,2}, CUI Hongyuan^{1a}

(1a. Department of General Surgery / Department of Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery; 1b. Clinical Biobank Center, National Center of Gerontology, Beijing Hospital, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China; 2. Peking Union Medical College Beijing 100006, China)

Abstract: Objective To analyze the mechanism of action of the methyltransferase 3 (METTL3) inhibitor STM2457 in human hepatocellular carcinoma (HCC) HepG2 cells, with a focus on its impact on N6-methyladenosine (m6A) modification and its potential as an anti-tumor therapeutic agent. **Methods** HepG2 cells were divided into an experimental group (treated with STM2457) and a control group (treated with DMSO). Nanopore sequencing technology, combined with m6Anet, NanoCount, xPore, and GFOLD methods, was used to analyze m6A modification levels, transcriptome expression, and differential genes. Functional enrichment analysis of the differential genes was performed using Gene Ontology (GO) and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG). **Results** STM2457 reduced the number of m6A sites (6 446 vs 11 549) and modification levels (0.95 ± 0.03 vs 0.98 ± 0.03), and the difference was statistically significant ($Z=-19.915$, $P<0.01$) in HepG2 liver cancer cells. Differential gene analysis identified 109 up-regulated genes and 340 down-regulated genes. Among them, the m6A modification of genes closely related to liver cancer progression, including PDLIM5, AZGP1 and RNASET2, was down-regulated, while their gene expression levels were increased. Functional enrichment analysis showed that the differential genes were mainly enriched in cell adhesion, apoptosis, translation regulation and hepatocellular carcinoma-related pathways. **Conclusions** STM2457 inhibits METTL3 activity reduces m6A modification levels in HepG2 cells, up-regulates the expression of genes PDLIM5, AZGP1 and RNASET2, and promotes apoptosis in HepG2 cells, providing a potential therapeutic target for liver cancer treatment.

Keywords: methyltransferase 3; STM2457; N6-methyladenosine; hepatocellular carcinoma

肝癌作为全球第六大常见肿瘤,也是癌症相关率仅为12.1%^[1]。肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)约占原发性肝癌的90%。HCC的致病因素多死亡的第四大原因。在中国,肝癌患者的五年生存

基金项目:北京市优秀人才培养资助计划(青年骨干个人项目)(2018000032600G394)。

作者简介:王晴(1999-),女,在读硕士,研究方向:肝细胞癌机制, E-mail: w15809863826@163.com。

通讯作者:崔红元(1983-),男,博士,主任医师,研究方向:肝细胞癌机制, E-mail: cuihongyuan3921@bjhmoh.cn。

样,包括代谢相关脂肪性肝病(MAFLD)、遗传因素等^[2]。目前HCC的治疗选择有限,主要包括手术切除、介入治疗和肝移植等。由于早期症状隐匿,多数患者确诊时已进展至中晚期,仅不足20%符合手术条件,且复发率高^[3],因此,探索HCC靶向分子标志物,阐明其发生发展机制,对于制定有效的临床治疗方案有十分重要的意义。N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)是真核生物mRNA中最常见的甲基化修饰^[4],参与mRNA的多种转录后调控过程。其修饰过程受甲基转移酶(Writers)、结合蛋白(Readers)和去甲基化酶(Erasers)等蛋白质协同调控。研究表明,调控m6A修饰因子的活性可有效抑制肿瘤的生长^[5]。如研究发现甲基转移酶、去甲基化酶和m6A结合蛋白表达异常可改变mRNA和非编码RNA的甲基化水平,进而影响与细胞增殖、侵袭、迁移、凋亡等相关基因的表达,从而驱动肿瘤发生发展的关键步骤。甲基转移酶3(methyl transferase, METTL3)作为m6A甲基化修饰系统的关键催化亚基,参与mRNA转录后修饰并调控基因表达,在恶性肿瘤进展中发挥重要作用^[6]。METTL3在HCC中上调,与病理分期呈正相关,与生存率呈负相关,有望成为评估肿瘤恶性程度和预后的生物标志物^[7]。尽管已有研究表明METTL3在HCC中的重要作用,但其具体分子机制和潜在靶基因尚未完全阐明,亟需进一步研究。故本研究旨在从转录水平分析HCC细胞分子特征,筛选METTL3潜在靶基因,利用细胞系模型证实METTL3与HCC的关联,并从体外实验阐明METTL3介导的m6A修饰在HCC中的作用机制,为HCC治疗提供新的理论基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象 HepG2人肝癌细胞株(SCSP-510,中国科学院细胞库)培养于含100U/ml青霉素-链霉素双抗,10ml/dl胎牛血清的DMEM培养液中,培养条件为37℃,5%(v/v)CO₂。

1.2 仪器与试剂 STM2457药物(TargetMol); mRNA纯化试剂盒(Invitrogen); Trizol试剂(Thermo Scientific); DMEM培养液,胎牛血清(Gibco); 胰蛋白酶-EDTA,青霉素-链霉素双抗悬液,台盼蓝染色液(索莱宝); DMSO(上海圣宫公司); CCK8试剂(Incellgene); Nanopore建库试剂盒SQK-RNA002, GridION测序平台(Oxford Nanopore)。

1.3 方法

1.3.1 CCK8试验检测STM2457的半数抑制浓度IC₅₀值:在96孔板中以 $1 \times 10^4 \sim 1 \times 10^5$ 个细胞/孔种入HepG2细胞,待细胞贴壁后,加入10μl不同浓度的STM2457(100,80,50,25,10,5和1μmol/L)为实验组,同时设置对照组;48h后,加入10μl CCK8试剂,继续

在37℃,5%(v/v)CO₂培养箱中孵育;最终,使用酶标仪在450nm波长下检测吸光度值(A_{450nm}),以评估细胞活性,并计算IC₅₀值。

1.3.2 细胞分组与处理:当HepG2细胞密度达到60%~70%时,实验组用STM2457(2.36μmol/L)处理,对照组用等体积的二甲基亚砜(dimethylsulfoxide, DMSO)处理。后置于37℃,5%(v/v)CO₂培养箱中培养48h,收集细胞进行后续实验。

1.3.3 纳米孔(Nanopore)测序:使用Trizol试剂提取细胞总RNA,利用Dynabeads mRNA纯化试剂盒(Invitrogen)提取mRNA。按SQK-RNA002试剂盒的说明书构建测序文库。使用Nanodrop 2000和Qubit RNA/dsDNA HS检测试剂盒(Thermo Fisher Scientific)定量RNA,通过Agilent 5200和DNF-471 RNA试剂盒测定RNA完整性。在GridION测序平台(Oxford Nanopore Technologies)上使用R9.4.1芯片对文库进行测序。

1.3.4 m6A修饰位点分析:使用Guppy软件(3.2.4版)进行碱基调用,生成碱基序列。并用Tombo软件(1.5.1版)将原始信号与序列对齐。使用Minimap2软件(2.21版)将序列比对至人类参考基因组(GRCh38)上。m6Anet软件(2.1.0版)预测并量化基因组中的m6A修饰位点。m6A修饰比率通过修饰读数与总读数的比值计算。使用R软件包(4.3.3版)Rideogram和ggseqlogo绘制m6A修饰位点的分布和基序序列。使用BEDTools软件(2.30版)对m6A修饰位点基因进行注释,并计算m6A修饰位点的数量。当两个样本的m6A修饰位点数量均大于1,且m6A修饰不同的基因被定义为m6A修饰异常基因。

1.3.5 差异m6A修饰位点分析:通过Minimap2软件将纳米孔读数映射至人类参考基因组上。使用Nanopolish软件进行信号抛光后,应用xPore软件(2.0版)识别实验组和对照组在单碱基水平上的m6A修饰差异。

1.3.6 基因表达水平分析:使用NanoCount软件(1.0.0版)^[8]生成基因表达矩阵。通过GFOLD软件(1.1.4版)分析差异表达基因。将 $|\log_2 \text{fold change(FC)}| > 0.25$ 且 $P < 0.05$ 的基因定义为显著差异表达基因。

1.3.7 功能富集分析:使用R包clusterProfiler进行基因本体(Gene ontology, GO)富集分析^[9],并通过R包ggplot2进行可视化。

1.4 统计学分析 采用SPSS 26.0软件进行统计分析。组间差异比较采用独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验;配对样本比较采用配对样本 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 STM2457处理HepG2细胞整体m6A修饰特征 通过CCK8实验测定,STM2457的IC₅₀值为

2.36 $\mu\text{mol/L}$, 见图1。随后,运用纳米孔测序技术结合生物信息学方法,分析STM2457与DMSO处理后HepG2细胞中的m6A修饰变化,结果显示, HepG2细胞中的m6A修饰位点广泛存在于整个基因组中,用药前(范围从最低到最高的数值1%~9%)和用药后(范围从最低到最高的数值1%~9%)各染色体上m6A修饰位点的比例大致相同,见图2A, B; 进一步的m6A修饰位点定量分析表明, STM2457处理后, m6A修饰位点的数量(6 446)较对照组(11 549)减少,约为用药前的一半,见图2C。“GGACT”基序在实验组(5 154/6 446, 79.96%)和对照组(6 815/11 549, 59.01%)中均有富集,且在实验组中的富集水平高于对照组,见图3A。实验组和对照组的总体m6A基序

特征没有单碱基差异,见图3B。

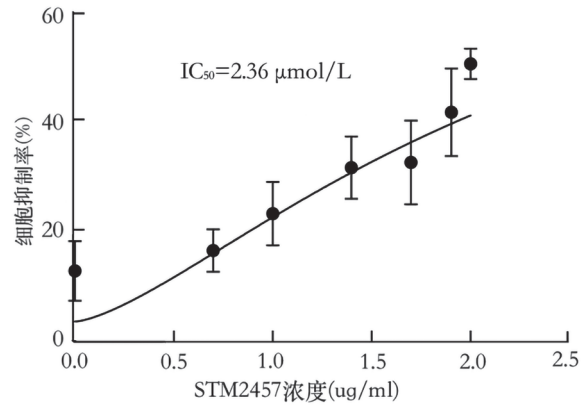
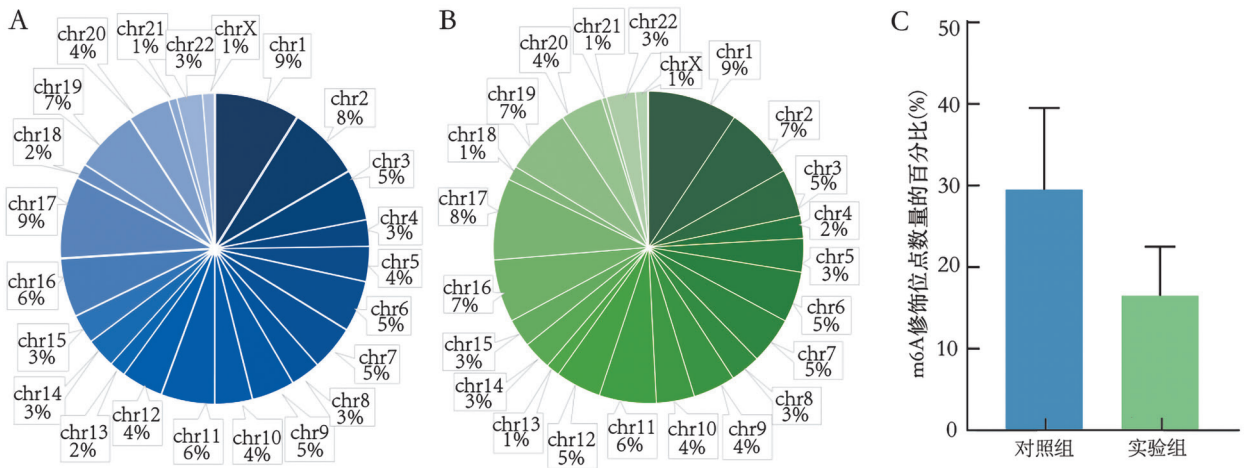
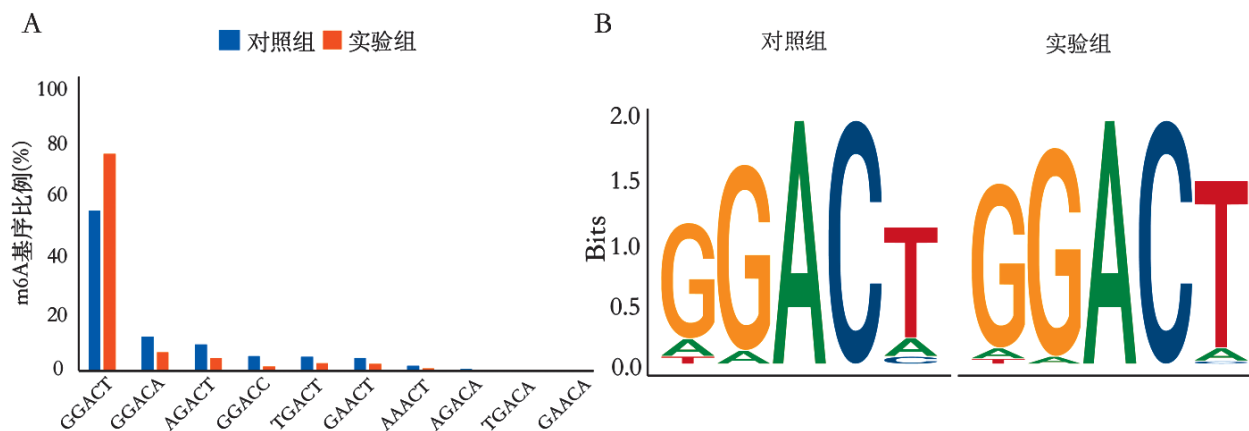


图1 STM2457在HepG2中的IC50结果



A. DMSO对照组中, m6A修饰位点在染色体上的分布; B. STM2457实验组中, m6A修饰位点在染色体上的分布; C. 对照组(蓝色)和STM2457实验组(绿色)中m6A修饰位点数量的相对比例。

图2 STM2457处理前后HepG2细胞m6A修饰位点的分布特征



A. m6A基序在对照组(蓝色)和实验组(红色)中的比例; B. 对照组(左)和实验组(右)中总体m6A基序特征图。

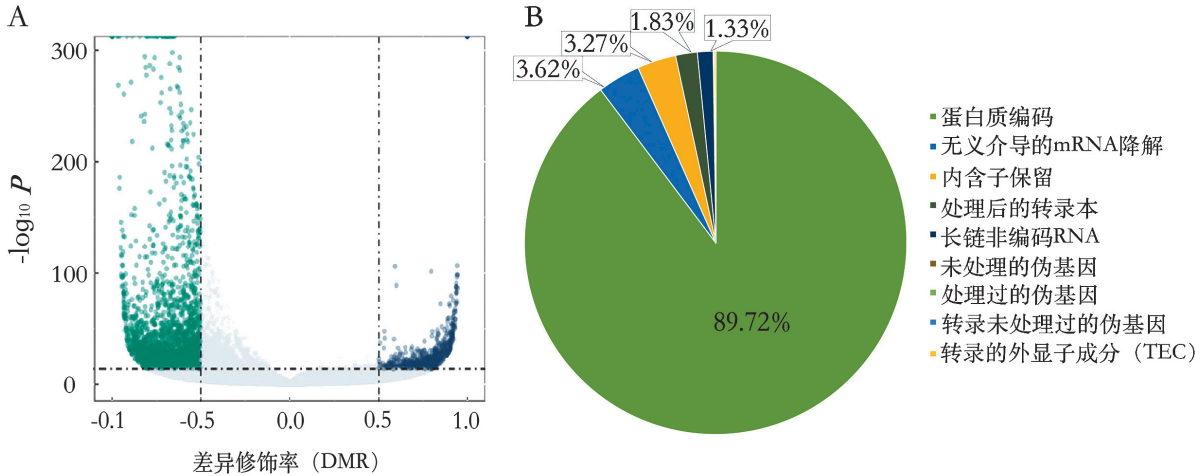
图3 STM2457处理前后HepG2细胞m6A修饰位点的基序特征

2.2 差异m6A修饰位点 利用高分辨率的纳米孔直接RNA测序数据对m6A修饰和转录水平进行分析。通过xPore软件分析实验组和对照组之间的差异修饰率/差异甲基化区域(differentially methylated region, DMR), 共鉴定到3 356个高置信度($|\text{DMR}| > 0.5, -\log_{10} P > 14$) m6A甲基

化位点, 其中78.25%(2 626/3 356)为甲基化水平较低的m6A修饰位点; 21.75%(330/3 356)为甲基化水平较高的m6A修饰位点, 见图4A。这与在实验组中观察到的总体m6A修饰水平降低的趋势一致, 见图2C。STM2457处理后, 大多数低甲基化位点(2 356/2 626, 89.72%)的低

甲基化水平的基因为蛋白质编码基因, 见图4B。值得注意的是, 基序特征分析表明, m6A相关的DRACH基

序为最佳候选基序, 其中GGACT是最具差异的基序, 占有所有差异基序的41.89%(1 100/2 626), 见图5。



A. 火山图展示实验组与对照组之间的差异性m6A修饰位点。绿色代表低甲基化水平, 蓝色代表高甲基化水平(|DMR|>0.5, -log₁₀P>14);
B. m6A修饰水平下调基因的编码功能。

图4 差异m6A修饰位点及修饰水平下调基因特征

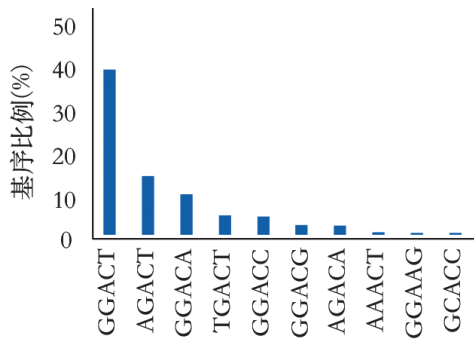
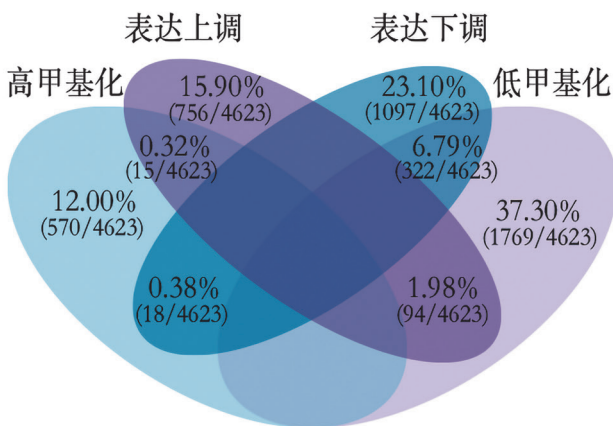


图5 差异m6A修饰位点中m6A相关不同基序所占比例

2.3 m6A修饰与差异表达转录本之间的关联 为了探讨STM2457是否通过改变m6A修饰水平进而影响基因表达, 我们采用纳米孔测序技术, 结合m6A修饰和转录组分析, 鉴定2 562个DEGs。在实验组中, 以|log₂fold change(FC)|>0.25, P<0.05为筛

选标准, 我们确定了867个低表达基因和1 447个高表达基因。随后, 对转录组和m6A修饰进行联合分析, 比较异常的m6A修饰和差异表达的转录本, 结果显示, 共有449个m6A修饰和表达水平均表现异常的“异常调控转录本”, 其中20.94%(94/449)为低甲基化上调基因, 71.71%(322/449)为低甲基化下调基因; 3.34%(15/449)为高甲基化上调基因, 4.01%(18/449)为高甲基化下调基因, 见图6A。卡方检验($\chi^2=8.69, P<0.005$)显示m6A修饰水平与转录水平高度相关, 见图6B, 进一步证实了m6A修饰在基因表达调控中的重要作用。在高甲基化下调和低甲基化上调的基因中, 我们特别关注到PDLIM5、AZGP1和RNASET2三个基因, 其m6A修饰水平下降且表达水平上升, 见表1。表明这些基因在STM2457调控HepG2细胞生物学过程中发挥关键作用。



B

卡方检验 P<0.005

| | | m6A 甲基化 | | |
|----|----|---------|-----|-----|
| | | 高 | 低 | 总数 |
| 表达 | 上调 | 15 | 94 | 109 |
| | 下调 | 18 | 322 | 340 |
| 总数 | | 33 | 416 | 449 |

A. 维恩图显示差异化m6A修饰和DEGs的交集数量; B. 卡方检验分析异常调控转录本中m6A修饰水平与转录水平之间的相关性。

图6 m6A修饰与差异表达转录本之间的关联

表1 低甲基化上调的基因

| 基因 | Gfold (log ₂ FC) | DMR |
|---------|-----------------------------|---------------|
| COL18A1 | 1.214 58 | -0.683 957 41 |
| NEDD9 | 1.051 13 | -0.634 713 43 |
| PDLIM5 | 0.663 65 | -0.827 773 17 |
| SLC2A1 | 0.653 47 | -0.892 086 15 |
| SLC2A3 | 0.615 65 | -0.672 018 43 |
| AZGP1 | 0.531 58 | -0.619 211 86 |
| NID1 | 0.392 28 | -0.538 487 93 |
| LDHA | 0.358 33 | -0.691 903 76 |
| RNASET2 | 0.357 98 | -0.695 068 98 |

2.4 m6A修饰和差异表达基因的联合富集分析 对低甲基化高表达和高甲基化低表达基因进行功能富集分析,表明HepG2细胞中高甲基化低表达基因在酰胺代谢、翻译调控、蛋白水解等通路中富集。京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析显示,低甲基化高表达的基因主要富集在细胞凋亡、Hippo信号通路、嘌呤代谢、肝细胞癌、内质网蛋白加工等通路。基因本体(GO)富集分析揭示,低甲基化低表达的基因主要富集在凋亡信号通路的调控、凝血、稳态等生物过程,此外,还富集在含胶原蛋白胞外基质、血液微粒、内质网腔等细胞成分,以及有机阴离子跨膜转运活性、胞外基质结构组分、单糖结合等分子功能。这些结果表明,STM2457诱导的异常m6A修饰通过调节基因的表达,进而影响HepG2细胞的生物学行为。

3 讨论

近年来,多项研究揭示了m6A修饰在肝癌中的重要作用。例如,CHEN等^[10]人发现METTL3通过提高SOCS2转录本的m6A修饰水平,促进其降解,从而促进HCC细胞增殖。JIN等^[11]人报道了METTL3在肝癌中的高表达,与患者的生存率及奥沙利铂治疗疗效不佳相关,且METTL3表达水平可作为对肝动脉灌注治疗反应的预测性生物标志物。尽管已有研究强调了m6A修饰在肝癌中的重要性,但大多数研究集中于m6A调控因子的功能,关于全基因组m6A修饰水平的系统性研究较少。本研究补充了HCC全基因组m6A修饰水平的相关数据,并探讨了其在HCC发生中的作用,为深入理解HCC的发病机制提供了新的视角。

通过纳米孔直接RNA测序技术,本研究评估了STM2457处理后HepG2细胞中m6A修饰的变化。结果表明STM2457降低了HepG2细胞中m6A修饰位点的丰度(6 446 vs 11 549),支持了METTL3在m6A修饰中的核心作用^[12]。

m6A对癌症的影响主要体现在两个方面:一是

调控癌基因的表达,二是促进抑癌基因的作用^[13]。在本研究中,通过基因m6A修饰和表达的差异分析发现,PDLIM5、AZGP1和RNASET2等基因的m6A修饰水平降低,表达水平上升。已有研究证实,PDLIM5能够抑制癌细胞的转移,可能通过调节细胞骨架动态来影响癌细胞的迁移能力^[14]。AZGP1在多种癌症,如肝内胆管癌^[15]、胰腺癌^[16]、胃癌^[17]中,被认为是一种潜在的肿瘤抑制因子,能够通过抑制肿瘤上皮-间质转化(EMT)和促进细胞凋亡,抑制肿瘤生长^[16]。RNASET2在DU145细胞系中过表达可显著降低细胞的活性、迁移、侵袭能力,并影响细胞形态和微丝骨架的稳定性^[18]。这些结果表明,PDLIM5、AZGP1和RNASET2基因的表达增加可能通过抑制癌细胞的增殖和转移,发挥抑癌作用。

进一步的功能富集分析揭示,STM2457诱导的异常m6A修饰通过调节多个重要通路影响HepG2细胞的生物学行为。低甲基化上调基因主要富集在细胞凋亡、Hippo信号通路、嘌呤代谢、HCC,内质网蛋白加工等通路。这表明STM2457可能通过调节这些通路抑制肝癌细胞增殖,并促进其凋亡。尤其是Hippo信号通路的失调,已被证实与多种凋亡相关基因的表达失控密切相关,且在癌症的发生、发展、转移中起着重要作用^[19]。内质网蛋白加工通路的异常可能引发内质网应激,激活细胞凋亡程序,进一步影响肿瘤细胞的生物学行为。在细胞成分方面,低甲基化基因富集于胶原蛋白胞外基质、血液微粒、内质网腔,这表明细胞外基质的结构变化可能影响HCC的黏附、迁移、侵袭能力,而内质网腔的富集可能与细胞的应激反应和内质网功能密切相关。此外,低甲基化基因还在有机阴离子跨膜转运、胞外基质结构组分、单糖结合等分子功能中富集,这些功能可能参与细胞信号转导和代谢过程,对肝癌细胞的生物学行为产生重要影响。

综上所述,STM2457通过诱导m6A修饰模式的改变,可能通过调节上述通路和生物学过程,影响HepG2细胞的增殖、凋亡、迁移,为肝细胞癌的治疗提供了新的潜在策略。

尽管本研究初步揭示了HCC细胞中m6A修饰水平的变化,并指出PDLIM5、AZGP1和RNASET2等基因可能作为潜在治疗靶点,但仍存在一些局限性。首先,本研究基于体外细胞实验,缺乏对细胞功能的直接验证;其次,本研究未在大规模临床样本中进行验证,缺乏临床数据支持,实验结果的临床相关性尚不明确。此外,METTL3及其相关基因在体内的表达水平和调控机制尚不充分,体内复杂环境中的作用可能与体外实验结果存在差异。未来的研究将通过动物模型进一步验证STM2457的药效学特征,探索METTL3在体内的作用机制为HCC的临床

治疗提供更多实验依据。

参考文献:

- [1] LLOVET J M, KELLEY R K, VILLANUEVA A, et al. Hepatocellular carcinoma[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2021, 7(1): 6.
- [2] 赫捷, 陈万青, 沈洪兵, 等. 中国人群肝癌筛查指南(2022, 北京)[J]. *临床肝胆病杂志*, 2022, 38(8): 1739-1758. HE J, CHEN W Q, SHEN H B, et al. China guideline for liver cancer screening (2022, Beijing)[J]. *Journal of Clinical Hepatology*, 2022, 38(8): 1739-1758.
- [3] FAIVRE S, RIMASSA L, FINN R S. Molecular therapies for HCC: looking outside the box[J]. *Journal of Hepatology*, 2020, 72(2): 342-352.
- [4] REICHEL M, KÖSTER T, STAIGER D. Marking RNA: m6A writers, readers, and functions in Arabidopsis[J]. *Journal of Molecular Cell Biology*, 2019, 11(10): 899-910.
- [5] XIAO Y R, THAKKAR K N, ZHAO H J, et al. The m6A RNA demethylase FTO is a HIF-independent synthetic lethal partner with the VHL tumor suppressor[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2020, 117(35): 21441-21449.
- [6] 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, 32. WU Y W, CAO J B, HUANG W J, et al. Mechanism of M6A methyltransferase METTL3 mediates miR-127 to regulate autophagy in non-small cell lung cancer cell lines[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 12-16, 32.
- [7] MA W B, WU T. RNA m6A modification in liver biology and its implication in hepatic diseases and carcinogenesis[J]. *American Journal of Physiology. Cell Physiology*, 2022, 323(4): C1190-C1205.
- [8] GLEESON J, LEGER A, PRAWER Y D J, et al. Accurate expression quantification from nanopore direct RNA sequencing with NanoCount[J]. *Nucleic Acids Research*, 2022, 50(4): e19.
- [9] SHERMAN B T, HAO M, QIU J, et al. David: a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update)[J]. *Nucleic Acids Research*, 2022, 50(W1): W216-W221.
- [10] 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.
- [11] JIN X H, LYU Y R, BIE F J, et al. METTL3 confers oxaliplatin resistance through the activation of G6PD-enhanced pentose phosphate pathway in hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Death and Differentiation*, 2025, 32(3): 466-479.
- [12] IANNIELLO Z, PAIARDINI A, FATICA A. N6-methyladenosine (m6A): a promising new molecular target in acute myeloid leukemia [J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9: 251.
- [13] ZHUANG H Z, YU B, TAO D, et al. The role of m6A methylation in therapy resistance in cancer[J]. *Molecular Cancer*, 2023, 22(1): 91.
- [14] NAVICKAS A, ASGHARIAN H, WINKLER J, et al. An mRNA processing pathway suppresses metastasis by governing translational control from the nucleus[J]. *Nature Cell Biology*, 2023, 25(6): 892-903.
- [15] DENG L M, BAO W M, ZHANG B F, et al. AZGP1 activation by lenvatinib suppresses intrahepatic cholangiocarcinoma epithelial-mesenchymal transition through the TGF- β 1/Smad3 pathway[J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(9): 590.
- [16] KONG B, MICHALSKI C W, HONG X, et al. AZGP1 is a tumor suppressor in pancreatic cancer inducing mesenchymal-to-epithelial transdifferentiation by inhibiting TGF- β -mediated ERK signaling[J]. *Oncogene*, 2010, 29(37): 5146-5158.
- [17] LI W, LIU J. Overexpression of the zinc- α 2-glycoprotein accelerates apoptosis and inhibits growth via the mTOR/PTEN signaling pathway in gastric carcinoma cells [J]. *Life Sciences*, 2020, 240: 117117.
- [18] JI M, ZHAO Z, LI Y, et al. FBXO6-mediated RNA-SET2 ubiquitination and degradation governs the development of ovarian cancer[J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(4): 317.
- [19] DEY A, VARELAS X, GUAN K L. Targeting the hippo pathway in cancer, fibrosis, wound healing and regenerative medicine[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19(7): 480-494.

收稿日期: 2024-10-28

修回日期: 2025-04-14

(上接第10页)

- [16] 李金秋, 尚香玉, 严怡然, 等. CD147通过Akt/mTOR信号通路调控脂肪酸合成对子宫颈癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2024, 40(3): 261-267. LI J Q, SHANG X Y, YAN Y R, et al. CD147 regulates the effects of fatty acid synthesis on the proliferation, invasion, and migration of cervical cancer cells via the Akt/mTOR signaling pathway[J]. *Chinese Journal of Clinical and Experimental Pathology*, 2024, 40(3): 261-267.
- [17] FONTANA R, MESTRE-FARRERA A, YANG J. Update on epithelial-mesenchymal plasticity in cancer progression[J]. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 2024, 19: 133-156.
- [18] TEWARI D, PATNI P, BISHAYEE A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: a novel therapeutic strategy[J]. *Seminars in Cancer Biology*, 2022, 80: 1-17.
- [19] 张瑜, 解文浩, 翟笑妍. PI3K/AKT/mTOR信号通路在EMT发生发展过程中的研究进展[J]. *临床医学进展*, 2024, 14(4): 3005-3011. ZHANG Y, XIE W H, ZHAI X Y. Research progress of PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the occurrence and development of EMT[J]. *Advances in Clinical Medicine*, 2024, 14(4): 3005-3011.

收稿日期: 2025-05-21

修回日期: 2025-07-14