

• 论 著 •

METTL5、VIRMA 在肝细胞肝癌中的表达及与临床预后的关系*

陈 宏¹, 刘 磊¹, 周华友², 杨 华¹, 杨 瑞^{1△}

汉中市中心医院:1. 肝胆胰脾外科;2. 普通外科, 陕西汉中 723000

摘要:**目的** 研究肝细胞肝癌(HCC)中甲基转移酶样蛋白 5(METTL5)、病毒样 m⁶A 甲基转化酶(VIRMA)的表达及与临床预后的关系。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2021 年 3 月就诊于该院的 89 例 HCC 患者。应用免疫组化和荧光定量 PCR 检测组织 METTL5、VIRMA 蛋白和 mRNA 表达。利用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 METTL5、VIRMA 蛋白对 HCC 预后的影响。**结果** HCC 癌组织 METTL5 mRNA(3.23 ± 0.55 vs. 0.61 ± 0.20), VIRMA mRNA(2.97 ± 0.42 vs. 0.58 ± 0.17) 高于癌旁组织, 差异有统计学意义($t = 42.234, 49.762$, 均 $P < 0.001$)。METTL5、VIRMA 蛋白位于细胞质和细胞膜, 部分位于细胞核。HCC 癌组织 METTL5 [71.91%(64/89) vs. 5.62%(5/89)], VIRMA [69.66%(62/89) vs. 6.74%(6/89)] 阳性率高于癌旁组织, 差异有统计学意义($\chi^2 = 82.385, 74.627, P < 0.001, P = 0.001$)。HCC 中 METTL5、VIRMA 蛋白表达与肝癌分期标准(CNLC)、肿瘤最大径及血管侵犯有关, CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm 及血管侵犯的 HCC 癌组织中 METTL5、VIRMA 蛋白阳性率较高(均 $P < 0.05$)。METTL5 阳性组和阴性组 3 年生存率为 34.88%(15/43), 67.39%(31/46), 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 7.893, P = 0.005$)。VIRMA 阳性组和阴性组 3 年生存率为 36.36%(16/44)、66.67%(30/45), 差异有统计学意义(Log-rank $\chi^2 = 9.828, P = 0.002$)。CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、血管侵犯、METTL5 阳性、VIRMA 阳性是影响 HCC 患者不良预后的危险因素。**结论** HCC 中 METTL5、VIRMA 表达上调, 均与 CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径及血管侵犯有关, 是评估 HCC 预后的肿瘤标志物。

关键词: 肝细胞肝癌; 甲基转移酶样蛋白 5; 病毒样 m⁶A 甲基转化酶; 预后
DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.09.008 **中图法分类号:** R735.7; R730.43
文章编号: 1673-4130(2025)09-1060-06 **文献标志码:** A

Expression of METTL5 and VIRMA in hepatocellular carcinoma and their relationship with clinical prognosis*

CHEN Hong¹, LIU Lei¹, ZHOU Huayou², YANG Hua¹, YANG Rui^{1△}

1. Department of Hepatobiliary Pancreatic Splenic Surgery; 2. Department of General Surgery, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong, Shaanxi, 723000, China

Abstract:**Objective** To investigate the expression of methyltransferase like protein 5 (METTL5) and Viral like m⁶A methyltransferase associated (VIRMA) in hepatocellular carcinoma (HCC) and their relationship with clinical prognosis. **Methods** A total of 89 HCC patients who visited the hospital from March 2018 to March 2021 were enrolled in the study. Immunohistochemistry and fluorescence quantitative PCR were conducted to analyze the expression of METTL5, VIRMA protein and mRNA in tissues. Kaplan-Meier curve and COX regression were used to analyze the impact of METTL5 and VIRMA proteins on the prognosis of HCC. **Results** The METTL5 mRNA (3.23 ± 0.55 vs. 0.61 ± 0.20) and VIRMA mRNA (2.97 ± 0.42 vs. 0.58 ± 0.17) in HCC cancer tissue were higher than those in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($t = 42.234, 49.762$, both $P < 0.001$). METTL5 and VIRMA proteins were located in the cytoplasm and cell membrane, with some in the nucleus. The positive rates of METTL5 [71.91%(64/89) vs. 5.62%(5/89)] and VIRMA [69.66%(62/89) vs. 6.74%(6/89)] in HCC cancer tissues were higher than those in adjacent tissues, and the differences were statistically significant ($\chi^2 = 82.385, 74.627, P < 0.001, P = 0.001$). The expression of METTL5 and VIRMA proteins in HCC were related to China Liver Cancer Staging (CNLC) stages, maximum tumor diameter, and vascular invasion, and the positive rates of METTL5

* 基金项目: 陕西省卫生健康科研基金项目(2019D0057)。
作者简介: 陈宏, 男, 副主任医师, 主要从事肝胆胰脾外科方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: 156366595@qq.com。

and VIRMA proteins were higher in HCC cancer tissues with CNLC stage II—III, maximum tumor diameter ≥ 5 cm, and vascular invasion ($P < 0.05$). The 3-year survival rates of METTL5 positive and negative groups were 34.88% (15/43) and 67.39% (31/46), with statistically significant differences (Log-rank $\chi^2 = 7.893$, $P = 0.005$). The 3-year survival rates of the VIRMA positive and negative groups were 36.36% (16/44) and 66.67% (30/45), with statistically significant differences (Log-rank $\chi^2 = 9.828$, $P = 0.002$). CNLC staging stages II—III, maximum tumor diameter ≥ 5 cm, vascular invasion, METTL5 positivity, and VIRMA positivity were risk factors for poor prognosis in HCC patients ($P < 0.05$). **Conclusion** The upregulation of METTL5 and VIRMA expression in HCC are associated with CNLC stage II—III, maximum tumor diameter and vascular invasion, and both of them are tumor markers for evaluating the prognosis of HCC.

Key words: hepatocellular carcinoma; methyltransferase like protein 5; virus like m⁶A methyltransferase; prognosis

肝细胞肝癌(HCC)是全球第五大常见恶性肿瘤,全球每年新发 84.1 万例^[1]。HCC 的病因和机制复杂,其具体的分子机制尚不清楚。目前 HCC 以手术、化疗及靶向等治疗方式为主,但术后肿瘤容易复发进展,总体疗效不佳^[2]。寻找肝癌潜在的治疗和预后标志物,具有重要的临床意义。甲基转移酶样蛋白 5 (METTL5)具有 S-腺苷-L-甲硫氨酸结合活性和 N⁶-甲基转移酶活性,参与 rRNA 的甲基化修饰及蛋白表达调控,与遗传性智力发育障碍等疾病有关^[3]。研究表明,胃癌中 METTL5 表达显著上调,促进癌细胞的鞘磷脂代谢,诱导癌细胞的增殖、迁移和侵袭,是新的肿瘤治疗靶点^[4]。病毒样 m⁶A 甲基化酶(VIRMA)又称为 KIAA1429,位于细胞质溶胶和细胞核斑点中,与 RNA 结合形成 N⁶-甲基腺苷(m⁶A)甲基转移酶复合物,参与 mRNA 的腺苷酸化修饰和甲基化修饰^[5]。研究表明,乳腺癌中 VIRMA 表达上调,其能与胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 3 结合,促进透明质酸合成酶 2 mRNA 的 m⁶A 修饰,促进乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭^[6]。目前 HCC 中 METTL5、VIRMA 的表达及两者在 HCC 预后评估中的意义尚不明确。本研究旨在分析 METTL5、VIRMA 表达在评估 HCC 预后中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 3 月至 2021 年 3 月就诊于该院的 89 例 HCC 患者,其中男 47 例、女 42 例;年龄 30~78 岁,平均(62.17 $\pm$ 6.15)岁;采用中国肝癌分期(CNLC)标准^[7]分期:I 期 37 例,II~III 期 52 例;采用 Edmondson-Steiner 分级系统进行病理分级^[8]:I~II 级 49 例,III~IV 级 40 例;肿瘤最大径:<5 cm 51 例, ≥ 5 cm 38 例;术前甲胎蛋白(AFP): ≤ 400 μ g/L 50 例, >400 μ g/L 39 例;乙型肝炎表面抗原阳性 44 例;血管侵犯 31 例。纳入标准:(1)均接受根治性手术治疗,病理诊断为原发性 HCC;(2)均为首次就诊;(3)病理资料及临床资料完整。排除标准:(1)患者不能按要求进行随访;(2)合并严重的肝功能

障碍、心功能不全等;(3)肿瘤已出现肝外器官的远处转移;(4)肝内胆管癌等其他病理类型的肝癌;(5)病理切缘阳性;(6)术后因手术并发症死亡。所有患者和家属签署知情同意书,本研究通过医院伦理检查。

1.2 方法

1.2.1 METTL5、VIRMA 蛋白检测 取癌和癌旁组织(距离癌组织边缘 2 cm 以上),10%中性甲醛固定 12 h,乙醇脱水及石蜡包埋后,4 μ m 切片,按照常规免疫组化法进行染色,由 1 名专业病理科医师进行操作。METTL5、VIRMA 一抗稀释比均为 1:100(美国 CST 公司,货号 #48699、#88358)。利用日本奥林巴斯 DX31 型显微镜观察染色,染色强度评分:0 分无染色,1 分浅黄色,2 分棕黄色,3 分棕褐色;染色面积评分:0 分 $<5\%$,1 分 $5\% \sim 25\%$,2 分 $>25\% \sim 50\%$,3 分 $>50\% \sim 100\%$ 。两评分乘积小于 2 为阴性, ≥ 2 为阳性。

1.2.2 METTL5 mRNA、VIRMA mRNA 检测 将组织利用组织研磨器研磨,Trizol 法提取组织 RNA,反转录为 cDNA 后,采用实时荧光定量 PCR 仪(美国赛默飞公司,ABI7500 型)检测 METTL5 mRNA、VIRMA mRNA 表达。引物由深圳华大基因公司合成,序列:METTL5 上游 5'-AAGGAAGTAGAGAGTCGCCTG-3',下游 5'-GCGGCCTGGTAGGATACTG-3';VIRMA 上游 5'-TTGTCTCCAACCTTCCGTAGT-3',下游 5'-CCAGATCAGAGAGGTGGTGTAG-3';GAPDH 上游 5'-CATTGCCCACTGATGCTGTG-3',下游 5'-AGGCTTTCTACCCCATCTTGA-3'。体系:SYBR Green Premix 10 μ L,上游和下游引物(10 μ mol/L)各 0.8 μ L, cDNA 1 μ L, RNase Free 水 7.4 μ L,终体积为 20 μ L。程序:95 $^{\circ}$ C 5 min,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,40 个循环。METTL5 mRNA、VIRMA mRNA 结果用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示。

1.3 随访 患者自术后起每 3~6 个月进行门诊随访,对 HCC 患者进行全面的检查和评估。随访结束时间为 2024 年 4 月。随访终点为患者出现因 HCC

进展导致的死亡或随访结束。

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间用 t 检验比较。计数资料采用百分率表示,组间用 χ^2 检验比较。采用 Kaplan-Meier 曲线分析不同 METTL5、VIRMA 表达对 HCC 预后的影响。Cox 回归分析 HCC 预后影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 HCC 中 METTL5、VIRMA mRNA 表达 HCC 癌组织 METTL5、VIRMA mRNA 的相对表达量分别为 3.23 ± 0.55 和 2.97 ± 0.42 ,分别高于癌旁组织 METTL5、VIRMA mRNA 的相对表达量 (0.61 ± 0.20 和 0.58 ± 0.17),差异有统计学意义 ($t = 42.234、49.762$,均 $P < 0.001$)。见图 1。

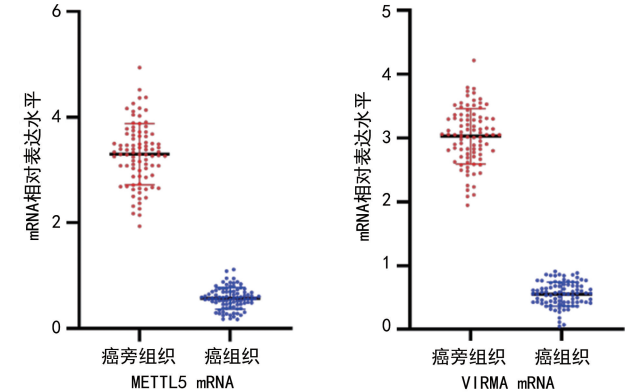


图 1 HCC 中 METTL5、VIRMA mRNA 表达

2.2 HCC 中 METTL5、VIRMA 蛋白表达 METTL5、VIRMA 蛋白棕黄色阳性染色主要定位于细胞质和细胞膜,部分位于细胞核。HCC 癌组织 METTL5、VIRMA 蛋白阳性率分别为 71.91% (64/89)、69.66% (62/89),高于癌旁组织 METTL5、VIRMA 蛋白阳性率 5.62% (5/89)、6.74% (6/89),差异有统计学意义 ($\chi^2 = 82.385、74.627$,均 $P < 0.001$)。见图 2。

2.3 不同临床病理特征 HCC 癌组织 METTL5、VIRMA 蛋白表达差异 HCC 癌组织中 METTL5、VIRMA 蛋白表达与 CNLC 分期、肿瘤最大径及血管侵犯有关,CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm 及血管侵犯的 HCC 癌组织中 METTL5、VIRMA 蛋白表达阳性率高于 CNLC 分期 I 期、肿瘤最大径 < 5 cm 及无血管侵犯的 HCC 癌组织,差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.4 METTL5、VIRMA 蛋白表达与 HCC 患者预后的关系 本组死亡 43 例,3 年生存率为 51.69% (46/89)。METTL5 阳性组和阴性组 3 年生存率为 34.88% (15/43)、67.39% (31/46),差异有统计学意义 (Log-rank $\chi^2 = 7.893, P = 0.005$)。VIRMA 阳性组和阴性组 3 年生存率为 36.36% (16/44)、66.67% (30/45),差异有统计学意义 (Log rank $\chi^2 = 9.828, P = 0.002$)。见图 3。

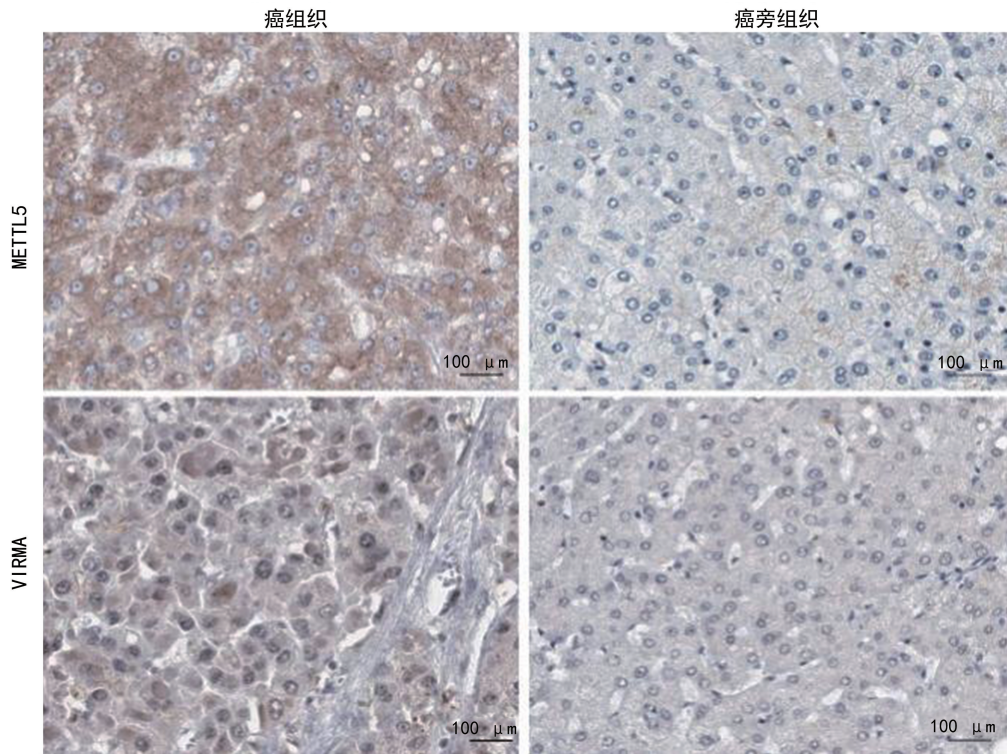


图 2 HCC 癌与癌旁组织 METTL5、VIRMA 蛋白表达(免疫组化, $\times 200$)

2.5 Cox 回归分析影响 HCC 预后的因素 以 HCC 患者随访中是否死亡为因变量(1 = 死亡,0 = 存活),

将表 1 中 $P<0.05$ 的因素为自变量,多因素 Cox 回归分析结果,CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、血管侵犯、METTL5 阳性、VIRMA 阳性是影响 HCC 患者不良预后的危险因素。见表 2。

表 1 HCC 中 METTL5、VIRMA 蛋白表达与临床病理特征的关系[$n(\%)$]

参数	n	METTL5			VIRMA		
		阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄(岁)			0.189	0.664		0.194	0.659
<60	43	30(69.77)			29(67.44)		
≥ 60	46	34(73.91)			33(71.74)		
性别			0.323	0.570		0.338	0.561
男	47	35(74.47)			34(72.34)		
女	42	29(69.05)			28(66.67)		
乙型肝炎表面抗原			0.421	0.521		1.173	0.279
阳性	44	33(75.00)			33(65.00)		
阴性	45	31(68.89)			29(64.44)		
病理分级			0.343	0.558		2.111	0.146
I ~ II 级	49	34(69.39)			31(63.27)		
III ~ IV 级	40	30(75.00)			31(77.50)		
肿瘤最大径(cm)			7.320	0.007		6.641	0.010
<5	51	31(60.78)			30(58.82)		
≥ 5	38	33(86.84)			32(84.21)		
CNLC 分期			9.996	0.002		10.048	0.002
I 期	37	20(54.05)			19(51.35)		
II ~ III 期	52	44(84.62)			43(82.69)		
术前 AFP($\mu\text{g/L}$)			1.973	0.160		1.731	0.188
≤ 400	50	33(66.00)			32(64.00)		
>400	39	31(79.49)			30(76.92)		
血管侵犯			5.431	0.020		4.544	0.033
有	31	27(87.10)			26(83.87)		
无	58	37(63.79)			36(62.07)		

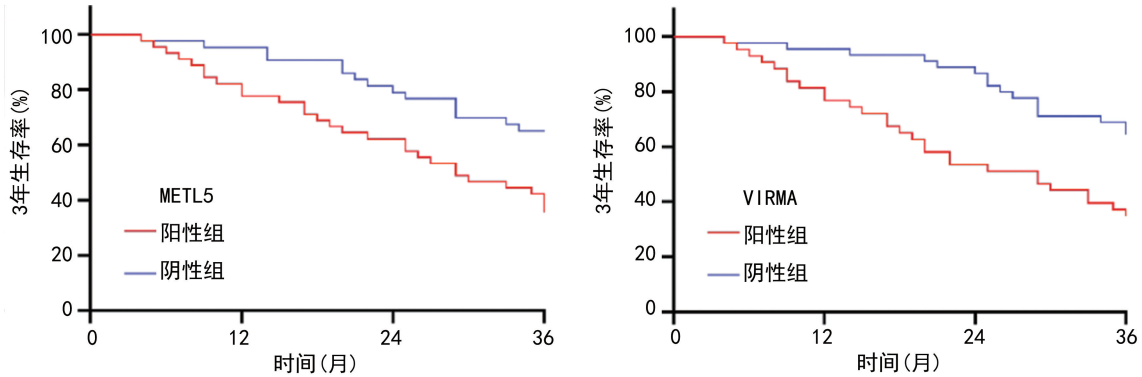


图 3 HCC 中 METTL5、VIRMA 蛋白表达与预后的关系

表 2 多因素 Cox 比例风险模型

因素	赋值	β	SE	$Wald \chi^2$	P	HR	95%CI
CNLC 分期	1=II ~ III 期, 0=I 期	0.477	0.161	8.778	<0.001	1.611	1.175~2.209
肿瘤最大径	1= ≥ 5 cm, 0= <5 cm	0.570	0.182	9.089	<0.001	1.768	1.238~2.526

续表 2 多因素 Cox 比例风险模型

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
血管侵犯	1=有,0=无	0.441	0.163	7.320	<0.001	1.554	1.129~2.139
METTL5	1=阳性,0=阴性	0.320	0.121	6.994	<0.001	1.377	1.086~1.746
VIRMA	1=阳性,0=阴性	0.374	0.129	8.406	<0.001	1.454	1.129~1.872

3 讨 论

我国是乙型肝炎病毒感染的高发国家,HCC 患者例数占全球总数的一半以上,严重影响患者生命健康^[9]。目前肝癌的治疗手段主要包括肝肿瘤切除、肝动脉插管化疗栓塞术、肝动脉灌注化疗等,特别是近年来肝癌疾病的诊断和治疗水平的提高,肝癌切除率有了显著的提升,但临床实践发现,HCC 切除术后复发率依旧呈现上升趋势,患者术后恢复及生存预后较差^[10]。探索影响 HCC 患者术后预后的相关因素,寻找能够预测肝癌术后预后的临床生物标志物,具有重要意义。

METTL5 是 m⁶A 家族调控因子之一,参与 18S rRNA 的甲基化修饰,参与神经发育和干细胞分化过程的调节。研究表明,肝内胆管癌中 METTL5 表达上调,其能促进核糖体合成,上调转化生长因子- β 的表达,促进癌细胞的侵袭和转移,导致肿瘤进展^[11]。本研究中,HCC 中 METTL5 表达升高。METTL5 的表达受基因水平和蛋白水平的双重调控。既往有学者报道,METTL5 基因的 rs3769768 位点的遗传多态性能够上调 METTL5 的表达,增加卵巢癌的发生风险,可能是肿瘤分子治疗的潜在靶点^[12]。另外,肿瘤中 tRNA 甲基转移酶激活子亚基的表达升高还能够直接结合 METTL5 形成异二聚体复合物,增加 METTL5 蛋白的稳定性,维持细胞代谢稳定,促进癌细胞的增殖^[13]。本研究中,HCC 中 METTL5 表达与临床病理特征有关。分析其机制,HCC 中 METTL5 的表达能够促进泛素特异性肽酶 5 的翻译,降低 c-Myc 蛋白 K48 位点的泛素化修饰水平,增加 c-Myc 的稳定性,激活 c-Myc 下游糖酵解基因乳酸脱氢酶 A、烯醇化酶 1 和丙酮酸激酶 M2 的表达,促进癌细胞的过度增殖^[14]。此外,HCC 中 METTL5 的过表达还能促进肿瘤微环境中白细胞介素 6 等免疫抑制因子的表达,抑制抗肿瘤 CD8⁺ T 细胞的免疫浸润,增加肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关中性粒细胞的浸润,同时促进中性粒细胞胞外网状陷阱的产生和释放,诱导肿瘤免疫逃逸,促进肿瘤恶性进展^[15-16]。本研究中,METTL5 阳性 HCC 患者随访中死亡风险较高,提示 METTL5 的表达上调可能通过促进肿瘤进展,导致患者不良预后。分析其原因,METTL5 的表达上调

能够促进热休克转录因子 4b 的翻译,促进热休克蛋白 90B1 与突变型 p53 蛋白结合,抑制突变型 p53 蛋白的泛素化降解,促进鼻咽癌的肿瘤发生,增强癌细胞化疗耐药性的形成,导致患者不良预后^[17]。

VIRMA 相对分子质量约为 202 $\times$ 10³,其作为分子支架构成 m⁶A 甲基转移酶复合体,参与 m⁶A 的修饰过程,调控细胞生长及迁移。研究表明,乳腺癌中 VIRMA 的表达上调能够促进转录因子激活蛋白-2a mRNA 的 m⁶A 修饰及蛋白表达,抑制 CD8⁺ T 淋巴细胞的浸润,促进癌细胞的免疫逃逸^[18]。本研究中,HCC 中 VIRMA 表达上调,其原因可能与 HCC 中 VIRMA 的转录后调控失调有关。研究表明,骨肉瘤中微小 RNA-143-3p 表达下调,引起其下游靶点 VIRMA mRNA 的稳定性增加,增强癌细胞的干细胞样特性,促进癌细胞的恶性增殖^[19]。本研究中,VIRMA 表达与 HCC 患者较差的临床病理特征相关。分析其原因,HCC 中 VIRMA 的表达能够诱导抑癌基因 GATA 结合蛋白 3 mRNA 前体的 3'非翻译区的 m⁶A 甲基化修饰,破坏 GATA 结合蛋白 3 的 mRNA 前体与 HuR 蛋白的相互作用,促进 GATA 结合蛋白 3 降解,导致 HCC 的恶性进展^[20]。此外,HCC 中 VIRMA 的表达上调可降低 m⁶A 阅读器 YTH 结构域包含蛋白 1 mRNA 稳定性,下调肿瘤抑制因子 Rho 家族 GTP 酶 3 的表达,促进 HCC 肿瘤的转移,是 HCC 的潜在预后生物标志物和治疗靶点^[20]。本研究中,VIRMA 阳性 HCC 患者随访中具有较高的死亡风险。分析其原因,VIRMA 的表达能够增强癌细胞对化疗治疗的耐药性,降低术后辅助治疗疗效,导致患者不良生存预后。研究表明,VIRMA 的表达上调能够明显增加顺铂化疗过程中癌细胞中磷酸化组蛋白 H2AX 的表达水平,促进 DNA 损伤修复反应,增强癌细胞对顺铂治疗的抵抗性,而敲除癌细胞中 VIRMA 的表达导致甲基转移酶复合物的破坏和 m⁶A 丰度的降低,癌细胞侵袭性能力降低,对顺铂治疗的敏感性增加^[21]。

综上所述,HCC 中 METTL5、VIRMA mRNA 和蛋白表达均显著上调,两者在 CNLC 分期 II~III 期、肿瘤最大径 $\geq$ 5 cm 及血管侵犯的 HCC 癌组织中表达升高更为明显,可能在 HCC 肿瘤的进展中均发

挥促进作用。METTL5、VIRMA 均是影响 HCC 患者死亡预后的危险因素,有利于指导临床预后评估。本研究也存在一些局限性,比如单中心、样本量少等,未来笔者拟设计前瞻性多中心的临床实验,进一步分析 METTL5、VIRMA 在评估 HCC 预后及指导临床治疗方案选择中的价值。

参考文献

- [1] TOH M R, WONG E, WONG S H, et al. Global epidemiology and genetics of hepatocellular carcinoma[J]. *Gastroenterology*, 2023, 164(5): 766-782.
- [2] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(3): 681-693.
- [3] TORUN D, ARSLAN M, CAVDARLI B, et al. Three afghani siblings with a novel homozygous variant and further delineation of the clinical features of METTL5 related intellectual disability syndrome[J]. *Turk J Pediatr*, 2022, 64(5): 956-963.
- [4] ZHANG Y Q, LI J, QIN Z, et al. METTL5 promotes gastric cancer progression via sphingomyelin metabolism[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2024, 16(5): 1925-1946.
- [5] RONG J, JIE Y, ZHAO H. m⁶A 'writer' KIAA1429 regulates the proliferation and migration of endothelial cells in atherosclerosis[J]. *Mol Biotechnol*, 2023, 65(7): 1198-1206.
- [6] LI N, ZHU Z, DENG Y, et al. KIAA1429/VIRMA promotes breast cancer progression by m(6) A-dependent cytosolic HAS2 stabilization[J]. *EMBO Rep*, 2023, 24(10): 55506-55512.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(2): 143-168.
- [8] ZHOU Z, CAO S, CHEN C, et al. A novel nomogram for the preoperative prediction of edmondson-steiner grade III - IV in hepatocellular carcinoma patients[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2023, 10(7): 1399-1409.
- [9] KONYN P, AHMED A, KIM D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma [J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 15(11): 1295-1307.
- [10] 王芳芳, 张国范, 王琪, 等. HBV 感染原发性肝癌患者 GP73 和 AFU 与 25(OH)D₃ 及其与 TACE 术后复发转移的关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33(11): 1660-1664.
- [11] DAI Z, ZHU W, HOU Y, et al. METTL5-mediated 18S rRNA m(6) A modification promotes oncogenic mRNA

translation and intrahepatic cholangiocarcinoma progression[J]. *Mol Ther*, 2023, 31(11): 3225-3242.

- [12] ZHANG S, LIU S, CHEN W, et al. Gene polymorphisms of METTL5 and METTL16 are related to epithelial ovarian cancer risk in South China: a three-center case-control study[J]. *J Cancer*, 2024, 15(6): 1762-1769.
- [13] VAN TRAN N, ERNST F, HAWLEY B R, et al. The human 18S rRNA m⁶A methyltransferase METTL5 is stabilized by TRMT112[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(15): 7719-7733.
- [14] XIA P, ZHANG H, LU H, et al. METTL5 stabilizes c-Myc by facilitating USP5 translation to reprogram glucose metabolism and promote hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2023, 43(3): 338-364.
- [15] WANG L, PENG J L. METTL5 serves as a diagnostic and prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma by influencing the immune microenvironment[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 10755.
- [16] WANG Q, HUANG Y, ZHU Y, et al. The m⁶A methyltransferase METTL5 promotes neutrophil extracellular trap network release to regulate hepatocellular carcinoma progression[J]. *Cancer Med*, 2024, 13(7): 7165-7172.
- [17] CHEN B, HUANG Y, HE S, et al. N(6)-methyladenosine modification in 18S rRNA promotes tumorigenesis and chemoresistance via HSF4b/HSP90B1/mutant p53 axis[J]. *Cell Chem Biol*, 2023, 30(2): 144-158.
- [18] ZHU W, WANG J Z, WEI J F, et al. Role of m⁶A methyltransferase component VIRMA in multiple human cancers (Review)[J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 172-181.
- [19] HAN Q, YANG J, YANG H, et al. KIAA1429 promotes osteosarcoma progression by promoting stem cell properties and is regulated by miR-143-3p[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(10): 1172-1185.
- [20] LAN T, LI H, ZHANG D, et al. KIAA1429 contributes to liver cancer progression through N⁶-methyladenosine-dependent post-transcriptional modification of GATA3 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 186-195.
- [21] MIRANDA-GONCALVES V, LOBO J, GUIMARAES-TEIXEIRA C, et al. The component of the m(6)A writer complex VIRMA is implicated in aggressive tumor phenotype, DNA damage response and cisplatin resistance in germ cell tumors[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 268-276.