

- 华医院感染学杂志,2022,32(5):721-725.
- [6] 廖承磊,刘立恒,王子卫. Ki-67 增殖指数在初治可切除胃癌预后的价值[J]. 重庆医学,2021,50(6):1004-1011.
- [7] 房静远,杜奕奇,刘文忠,等. 中国慢性胃炎共识意见(2017 年,上海)[J]. 胃肠病学,2017,22(11):670-687.
- [8] 康建媛,张竞超,李燕君,等. 基于血清胃功能 3 项及 Wnt/β-catenin 信号通路相关蛋白探索萎缩颗粒对胃癌前病变患者的作用[J]. 中国中西医结合消化杂志,2020,28(8):613-616.
- [9] 马蕾,许靖,赵凤德,等. 血清细胞角蛋白 19 片段、鳞状细胞癌抗原、肿瘤相关抗原联合检测对肺腺型肺癌的诊断价值分析[J]. 中国医刊,2022,57(2):153-156.
- [10] 林雅,林义,杨幼萍,等. TTF-1、Napsin A、CDx2、CK20 和 CDH17 在肺腺型肺癌的诊断价值[J]. 江苏医药,2020,46(9):920-923.
- [11] 刘洁,周晟. 联合检测 CK5/6、CK7 和 TTF-1 在腹壁肿块转移瘤来源鉴别中的作用[J]. 临床与实验病理学杂志,2020,36(11):1328-1329.

· 短篇论著 ·

鼻咽癌组织中 Wilms 瘤相关蛋白及长链非编码 RNA DIAPH1-AS1 的表达及临床意义^{*}

王 霞,王广元,张一剑

山东省兖矿新里程总医院耳鼻喉科,山东济宁 273500

摘要:目的 探讨鼻咽癌(NPC)组织中 Wilms 瘤相关蛋白(WTAP)、长链非编码 RNA(lncRNA) DIAPH1-AS1 的表达及临床意义。方法 收集 2015 年 3 月至 2018 年 3 月该院诊治的 78 例 NPC 患者的临床资料。采用实时荧光定量 PCR 检测 NPC 患者癌组织及癌旁组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达;采用 Pearson 相关分析癌组织中 WTAP 与 lncRNA DIAPH1-AS1 表达的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 对 NPC 的诊断价值;比较不同临床病理特征 NPC 患者癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达差异;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达对 NPC 患者生存预后的影响;采用单因素及多因素 Cox 回归分析影响 NPC 患者生存预后的危险因素。结果 与癌旁组织比较,NPC 患者癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达明显较高($P < 0.05$)。NPC 患者癌组织中 WTAP 与 lncRNA DIAPH1-AS1 表达呈正相关($r = 0.524, P < 0.05$)。TNM 分期 III~IV 期,有淋巴结转移的 NPC 患者癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达分别明显高于 TNM 分期 I~II 期,无淋巴结转移的 NPC 患者($P < 0.05$)。WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 及联合检测对 NPC 患者诊断的曲线下面积(95%CI)分别为 0.801(0.734~0.863)、0.738(0.651~0.827)、0.896(0.853~0.938),联合检测时曲线下面积明显优于 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 单独检测的曲线下面积($Z = 2.392, 3.302, P = 0.017, 0.001$)。WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 高表达的 NPC 患者的 3 年总体生存率分别低于 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 低表达的 NPC 患者($P < 0.05$)。肿瘤 TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、WTAP 高表达、lncRNA DIAPH1-AS1 高表达是影响 NPC 患者生存预后的独立危险因素。结论 NPC 患者中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达上调,二者表达与肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关,是 NPC 患者生存预后的独立危险因素。

关键词:鼻咽癌; Wilms 瘤相关蛋白; 长链非编码 RNA DIAPH1-AS1; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.023

文章编号:1673-4130(2023)12-1525-05

- [12] 李祥苏,王冬冬,吴旭东. 血清 MUC5AC 和 CA199 联合检测在胰腺癌诊断中的作用[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(5):852-855.
- [13] 张月凡,张维婕,胡家骏,等. MUC5AC 和 CDX-2 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征及预后的相关性[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(21):2282-2285.
- [14] 沈慧,金木兰,周成军. 早期胃癌黏液表型及相关临床病理组织学分型[J]. 诊断病理学杂志,2022,29(2):185-186.
- [15] 马钰,刘屹,普彦淞,等. P504S、Ki-67 对老年胃癌的早期诊断价值及与幽门螺旋杆菌的相关性研究[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(19):3382-3386.
- [16] 张兴旺,马艳梅,朱静. 早期胃癌及癌前病变组织中 LC3、Ki-67、SOX9 的表达及临床意义[J]. 陕西医学杂志,2020,49(11):1519-1522.

(收稿日期:2022-09-22 修回日期:2023-02-22)

* 基金项目:山东省医药卫生科技发展计划项目(2017WS577)。

2.42 万例^[1]。目前放射治疗是 NPC 的主要治疗方法,特别是适形调强放射技术的临床应用取得了良好

效果^[2]。但肿瘤局部复发及远处转移仍然是晚期 NPC 患者治疗失败的主要原因,5 年生存率仅为 40%,危及患者生命健康^[3]。深入研究 NPC 肿瘤标志物,对于临床早期诊治和预后判断具有重要意义。Wilms 瘤相关蛋白(WTAP)编码基因位于 6q25.3 上,编码蛋白定位于细胞核核质中,在基因的转录和转录后调节中发挥调控作用。近年来发现,WTAP 在肝癌、胃癌等恶性肿瘤中表达上调,通过抑制抑癌基因如 p21 的表达,促进肿瘤细胞 G2/M 期转换,促进肿瘤的恶性增殖^[4-5]。长链非编码 RNA(lncRNA)是长度在 100~300 个核苷酸的 RNA 分子,广泛参与细胞分化、增殖及凋亡过程的调控^[6]。lncRNA DIAPH1-AS1 是近年来新发现的 lncRNA,体外细胞实验表明,lncRNA DIAPH1-AS1 能够促进 NPC 细胞的增殖及转移,可能是新的 NPC 肿瘤标志物^[7]。因此,本研究通过检测 NPC 组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 的表达,探讨二者的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 3 月至 2018 年 3 月本院诊治的 78 例 NPC 患者的临床资料。纳入标准:(1)经病理学检查明确诊断为鼻咽部鳞癌并符合 2009 年欧洲肿瘤内科学会制订的《鼻咽癌临床实践指南》中的诊断标准^[8];(2)既往无放化疗及免疫治疗史;(3)患者临床病理和随访资料完整。排除标准:(1)随访过程中发生第二原发癌。(2)合并其他恶性肿瘤。(3)伴心、肺、肝、肾等器官功能不全。78 例 NPC 患者中,男 48 例,女 30 例;年龄 34~78 岁,平均(59.8±6.0)岁;有吸烟史 38 例;TNM 分期:I~II 期 48 例,III~IV 期 30 例;肿瘤分化程度:中高分化 45 例,低分化 33 例;淋巴结转移:有 41 例,无 37 例。本研究经本院伦理委员会审核批准通过。

1.2 仪器与试剂 微量分光光度计 Narodrop 2000 购自美国赛默飞公司,总 RNA 提取试剂盒购自北京索莱宝生物有限公司(货号 R1200),反转录试剂盒购自北京索莱宝公司(货号 T2240),SYBR Green Mix 实时荧光定量 PCR(qPCR)试剂盒购自南京欧凯生物公司(货号 M107R1),WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 及内参 GAPDH 的引物序列由生工生物工程(上海)股份有限公司设计合成。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 qPCR 检测,取癌及癌旁组织标本,液氮研磨后,3 000 r/min 离心 5 min,离心半径 10 cm,取上清液,利用总 RNA 提取试剂盒提取组织中总 RNA,Narodrop 2000 检测 RNA 浓度及纯度。采用反转录试剂盒将组织中总 RNA 反转录为 cDNA,进行 qPCR 反应。引物序列,WTAP 正向序列:5'-GCAACAAACAGCAGGAGTCTGCA-3',反向序列:5'-CTGCTGGACTTGCTTGAGGTAC-3'。lncRNA DIAPH1-AS1 正向序列:5'-ACACTAAAGCTGG-

GATGGCT-3',反向序列:5'-TTTCCAGGATGT-CAGGCAAC-3'。内参 GAPDH 正向序列:5'-TGATGACATCAAGAAGGTGG-3',反向序列:5'-TTGTCATACCAGGAAATGAGC-3'。总反应体系 10 μL,其中模板 cDNA 1 μL,上下游引物各 1 μL,SYBR Master Mix 5 μL,ddH₂O 3 μL。程序:95 °C 预变性 5 min,95 °C 变性 15 s,60 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 30 s,共 40 个循环。组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 的相对表达水平以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。

1.3.2 随访 本研究自患者病理诊断明确后开始进行随访,每 3 个月电话随访 1 次,随访终点事件为患者因 NPC 或其并发症死亡,连续随访 3 年,随访截止时间 2021 年 3 月。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件进行数据处理和分析。所有计量资料均经 Kolmogorov-Smirnov 正态性检验,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 相关分析 NPC 组织中 WTAP 与 lncRNA DIAPH1-AS1 表达的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 对 NPC 的诊断价值;采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析 WTAP 与 lncRNA DIAPH1-AS1 表达对 NPC 患者预后的影响;采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响 NPC 患者生存预后的独立危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计意义。

2 结 果

2.1 NPC 组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达比较 NPC 癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 相对表达水平分别为 2.14 ± 0.35 、 2.37 ± 0.38 ,癌旁组织中分别为 0.74 ± 0.12 、 0.80 ± 0.14 ,NPC 癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 相对表达水平明显高于癌旁组织,差异有统计学意义($t = 34.346$ 、 36.193 , $P < 0.05$)。

2.2 WTAP 与 lncRNA DIAPH1-AS1 表达的相关性 Pearson 相关分析结果显示,NPC 组织中 WTAP 与 lncRNA DIAPH1-AS1 表达呈正相关($r = 0.524$, $P < 0.05$)。

2.3 NPC 组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达与临床病理特征的关系 不同 TNM 分期、淋巴结转移的 NPC 患者癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达差异有统计学意义($P < 0.05$),TNM 分期 III~IV 期,有淋巴结转移的 NPC 患者癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 的表达分别明显高于 TNM 分期 I~II 期,无淋巴结转移的 NPC 患者($P < 0.05$)。不同性别、年龄、分化程度、吸烟史的 NPC 患者癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.4 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 对 NPC 的诊断

价值 绘制 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 及联合检测对 NPC 诊断的 ROC 曲线,结果显示,WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 及联合检测对 NPC 诊断的曲线下面积(95% CI)分别为 0.801(0.734~0.863)、

0.738(0.651~0.827)、0.896(0.853~0.938),联合检测时曲线下面积明显大于 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 单独检测的曲线下面积($Z = 2.392$ 、 $3.302, P = 0.017, 0.001$)。见表 2。

表 1 NPC 组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

参数	n	WTAP			lncRNA DIAPH1-AS1		
		水平	t	P	水平	t	P
性别			1.615	0.110			1.231 0.222
男	48	2.19±0.33			2.41±0.36		
女	30	2.06±0.37			2.30±0.42		
年龄(岁)			1.815	0.073			1.177 0.243
34~60	39	2.07±0.36			2.32±0.36		
>60~78	39	2.21±0.32			2.42±0.39		
吸烟史			0.980	0.330			1.835 0.070
有	38	2.18±0.39			2.45±0.40		
无	40	2.10±0.33			2.29±0.37		
分化程度			1.515	0.134			1.648 0.103
中高分化	45	2.09±0.30			2.31±0.30		
低分化	33	2.21±0.40			2.45±0.45		
TNM 分期			22.490	<0.001			30.044 <0.001
I ~ II 期	48	1.36±0.31			1.40±0.32		
III ~ IV 期	30	3.20±0.41			3.99±0.44		
淋巴结转移			21.771	<0.001			16.512 <0.001
有	41	2.94±0.39			3.06±0.35		
无	37	1.25±0.28			1.60±0.43		

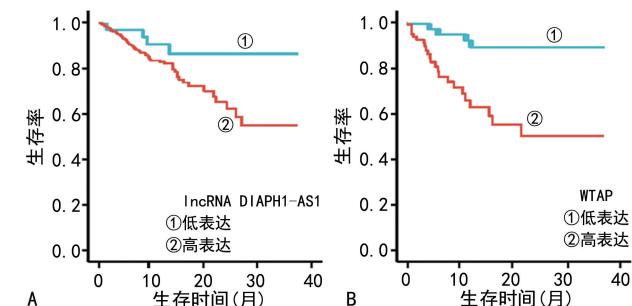
表 2 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 对 NPC 的诊断价值

指标	AUC(95% CI)	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数
WTAP	0.801(0.734~0.863)	2.10	0.810	0.631	0.441
lncRNA DIAPH1-AS1	0.738(0.651~0.827)	2.34	0.805	0.530	0.335
联合检测	0.896(0.853~0.938)	—	0.792	0.824	0.616

注:—为该项无数据。

2.5 NPC 患者癌组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达对预后的影响 对所有 NPC 患者随访 3~36 个月,中位随访时间 31 个月。随访期间无失访,死亡 23 例,3 年总体生存率为 70.51%(55/78)。以 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 的相对表达水平 2.10、2.34 为临界值,分为 WTAP 高表达组 39 例和 WTAP 低表达组 39 例,lncRNA DIAPH1-AS1 高表达组 40 例和 lncRNA DIAPH1-AS1 低表达组 38 例。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果表明,WTAP 高表达组 3 年总体生存率为 51.28%(20/39),明显低于低表达组的 89.74%(35/39),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.834, P < 0.05$)。lncRNA DIAPH1-AS1 高表达组 3 年总体生存率为 55.00%(22/40),明显低于低表达

组的 86.84%(33/38),差异有统计学意义($\chi^2 = 5.041, P = 0.005$)。见图 1。



注:A 为 lncRNA DIAPH1-AS1 表达对 NPC 患者生存预后的影响;B 为 WTAP 表达对 NPC 患者生存预后的影响。

图 1 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达对 NPC 患者生存预后的影响

2.6 单因素及多因素 Cox 回归分析影响 NPC 患者生存预后的因素 对影响 NPC 患者生存预后的因素进行单因素 Cox 回归分析, 将性别(男=0、女=1), 年龄(34~60 岁=0、>60~78 岁=1), 吸烟史(无=0、有=1), 分化程度(中高分化=0、低分化=1), TNM 分期(I~II 期=0, I~IV 期=1), 淋巴结转移(无=0、有=1), WTAP 表达(低表达=0、高表达=

1), lncRNA DIAPH1-AS1 表达(低表达=0、高表达=1)引入回归方程, 结果表明, TNM 分期、淋巴结转移、WTAP 及 lncRNA DIAPH1-AS1 表达是 NPC 患者生存预后的独立影响因素。多因素 Cox 回归分析结果表明, TNM 分期 III~IV 期、淋巴结转移、WTAP 高表达、lncRNA DIAPH1-AS1 高表达是影响 NPC 患者生存预后的独立危险因素。见表 3、4。

表 3 单因素 Cox 回归分析影响 NPC 患者生存预后的因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
性别	-0.155	0.147	1.095	0.643	0.861	0.614~0.976
年龄	0.189	0.177	1.134	0.542	1.224	0.918~1.287
吸烟史	0.269	0.193	1.796	0.409	1.308	0.929~1.378
分化程度	0.252	0.203	1.823	0.309	1.337	0.936~1.399
淋巴结转移	0.472	0.152	8.249	0.006	1.353	1.914~2.883
TNM 分期	0.567	0.197	9.277	0.003	1.731	1.435~2.099
WTAP 表达	0.642	0.182	11.668	<0.001	2.042	1.814~2.463
lncRNA DIAPH1-AS1 表达	0.718	0.215	12.697	<0.001	2.061	1.922~2.279

表 4 多因素 Cox 回归分析影响 NPC 患者生存预后的因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
淋巴结转移	0.971	0.419	5.115	0.011	2.844	1.756~3.757
TNM 分期	0.466	0.257	4.178	0.020	1.951	1.128~2.453
WTAP 表达	0.855	0.267	9.294	0.004	2.394	1.782~3.611
lncRNA DIAPH1-AS1 表达	0.593	0.242	6.717	0.008	1.882	1.077~2.367

3 讨 论

NPC 具有较高的侵袭性和早期转移特征,许多 NPC 患者在首次诊断时已处于晚期,患者远期生存预后仍不理想。深入研究 NPC 的分子机制,有助于 NPC 的临床诊治。N6-甲基腺苷(m6A)修饰是近年来新发现的转录后调控机制,参与 NPC 肿瘤的发生发展^[9-10]。

WTAP 基因位于人类 6 号染色体上,编码蛋白作为一种 m6A 书写器,能够甲基化修饰 RNA 分子,调控下游基因表达。研究表明,WTAP 在肝细胞癌、胰腺癌等多种恶性肿瘤中表达升高,其作为一种致癌基因,发挥促进肿瘤恶性增殖和转移的作用^[11]。本研究表明,WTAP 在 NPC 癌组织中的表达较癌旁组织上调。NPC 组织中 WTAP 表达上调的机制可能与 WTAP 转录后调控异常有关。研究发现,miR-501-3p 能够通过靶向结合 WTAP mRNA 的 3'非编码区,改变 WTAP mRNA 的稳定性,肿瘤发生时 miR-501-3p 表达异常下调,导致 WTAP mRNA 的稳定性增加,促进 WTAP 的表达,致使肿瘤细胞过度增殖^[12]。本研究中,肿瘤 TNM 分期 III~IV 期,有淋巴结转移的 NPC 患者癌组织中 WTAP 表达较高,提示 WTAP 的

表达升高可能参与促进 NPC 的肿瘤的恶性进展。分析其机制可能为,肿瘤中 WTAP 的表达上调能够招募转录起始因子 3 复合体激活 Wnt 信号通路,促进肿瘤细胞发生上皮间质转化,增强肿瘤细胞的侵袭和迁移能力^[13]。此外,WTAP 通过促进 m6A 修饰微囊蛋白 1 的表达,微囊蛋白 1 能够激活核因子- κ B 信号通路,促进肿瘤细胞的恶性增殖^[14]。本研究通过生存分析表明,WTAP 高表达的 NPC 患者生存预后较差,并且 WTAP 高表达是患者生存预后的独立危险因素,结果表明 WTAP 是判断 NPC 预后的潜在生物学标志物,检测 WTAP 的表达可能有助于患者治疗后的随访监测,值得临床深入研究。

lncRNA DIAPH1-AS1 编码基因位于 5q31.3 染色体上,是一种新的 lncRNA,具有促进蛋白质间相互作用,蛋白质磷酸化激活等生物学功能^[15]。本研究中,NPC 患者癌组织中 lncRNA DIAPH1-AS1 表达明显升高,其原因可能与 lncRNA DIAPH1-AS1 受到上游 WTAP 的 m6A 修饰调节有关。研究发现,WTAP 能够通过胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 2 依赖性途径 m6A 修饰 lncRNA DIAPH1-AS1 的表达,促进 NPC 肿瘤细胞中的 lncRNA DIAPH1-

AS1 稳定性, 导致 lncRNA DIAPH1-AS1 表达升高^[7]。本研究中, lncRNA DIAPH1-AS1 表达升高与较高的肿瘤 TNM 分期及淋巴结转移有关, 提示 lncRNA DIAPH1-AS1 的表达升高促进 NPC 的疾病进展。研究表明, lncRNA DIAPH1-AS1 作为一种分子支架促进异黏蛋白、LIM 和 SH3 蛋白 1 复合物的形成, 诱导 LIM 和 SH3 蛋白的表达, 促进 NPC 肿瘤细胞的过度增殖和转移^[7]。本研究发现, lncRNA DIAPH1-AS1 高表达的 NPC 患者的生存预后较差, 并且是患者不良预后的独立危险因素, 表明检测 NPC 患者癌组织中 lncRNA DIAPH1-AS1 表达有助于 NPC 患者的临床预后预测, 是新的预后判断的肿瘤标志物。本研究中, NPC 患者 WTAP 与 lncRNA DIAPH1-AS1 表达呈正相关。WTAP 的高表达能够通过 m6A 甲基化修饰增加 lncRNA DIAPH1-AS1 的稳定性, lncRNA DIAPH1-AS1 表达升高通过激活下游癌基因表达, 促进 NPC 的肿瘤进展。因此, NPC 中 WTAP 与 lncRNA DIAPH1-AS1 可能存在协同关系, 共同促进 NPC 的肿瘤进展。此外, 本研究中, WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 联合检测对 NPC 具有较高的诊断价值。临幊上, 医师可以根据 NPC 患者癌组织中 WTAP 和 lncRNA DIAPH1-AS1 的表达, 进行早期诊断并评估 NPC 患者的临床预后, 对高危患者进行积极治疗及随访, 从而改善高危患者的生存预后。

综上所述, NPC 患者 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达升高, 二者表达呈正相关。NPC 患者 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 表达与肿瘤 TNM 分期和淋巴结转移有关, WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 高表达是影响 NPC 患者生存预后的独立危险因素, 是新的 NPC 预后相关的肿瘤标志物。但本研究也存在一定的局限性, 首先, 本研究中虽然已经有癌旁组织为对照, 但可能与正常组织中 WTAP、lncRNA DIAPH1-AS1 的表达情况仍存在一定的差异, 有待今后设置正常对照组做进一步研究。其次, 本研究样本量有限, 随访时间较短, 有待今后扩大样本量深入研究, 为临幊提供新的治疗靶点。

参考文献

- [1] 王雷, 张云霄, 杨柳, 等. 2005—2013 年中国肿瘤登记地区鼻咽癌发病和死亡分析[J]. 实用预防医学, 2020, 27(2): 145-149.
- [2] 苏灿森, 李云宝, 孙文钊. 常规调强放射治疗技术用于初诊Ⅳb 期鼻咽癌骨转移的可行性研究[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2021, 42(3): 441-447.
- [3] LEE A W M, NG W T, CHAN J Y W, et al. Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Treat Rev, 2019, 79(4): 1018-1029.
- [4] CHEN Y H, PENG C H, CHEN J R, et al. WTAP facilitates progression of hepatocellular carcinoma via m6A-HuR-dependent epigenetic silencing of ETS1 [J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 127-135.
- [5] LI H F, SU Q, LI B, et al. High expression of WTAP leads to poor prognosis of gastric cancer by influencing tumour-associated T lymphocyte infiltration [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(8): 4452-4465.
- [6] MA N N, TIE C R, YU B, et al. Identifying lncRNA-miRNA-mRNA networks to investigate Alzheimer's disease pathogenesis and therapy strategy [J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(3): 2897-2920.
- [7] LI Z X, ZHENG Z Q, YANG P Y, et al. WTAP-mediated mA modification of lncRNA DIAPH1-AS1 enhances its stability to facilitate nasopharyngeal carcinoma growth and metastasis[J]. Cell Death Differ, 2022, 8(7): 145-155.
- [8] CHAN A T, FELIP E, ESMO Guidelines Working Group. Nasopharyngeal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2009, 20(4): 123-135.
- [9] HARUEHANROENGRAP, ZHENG Y Y, ZHOU Y, et al. RNA modifications and cancer[J]. RNA Biol, 2020, 17(11): 1560-1575.
- [10] YU X, ZHAO H, CAO Z. The m6A methyltransferase METTL3 aggravates the progression of nasopharyngeal carcinoma through inducing EMT by m6A-modified Snail mRNA[J]. Minerva Med, 2020, 5(7): 456-463.
- [11] WANG T, KONG S, TAO M, et al. The potential role of RNA N6-methyladenosine in cancer progression[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 88-102.
- [12] HE L, CHEN S, YING Y, et al. MicroRNA-501-3p inhibits the proliferation of kidney cancer cells by targeting WTAP[J]. Cancer Med, 2021, 10(20): 7222-7232.
- [13] DENG J, ZHANG J, YE Y, et al. N6-methyladenosine-mediated upregulation of WTAPP1 promotes WTAP translation and wnt signaling to facilitate pancreatic cancer progression [J]. Cancer Res, 2021, 81(20): 5268-5283.
- [14] LI Q, WANG C, DONG W, et al. WTAP facilitates progression of endometrial cancer via CAV-1/NF-κB axis [J]. Cell Biol Int, 2021, 45(6): 1269-1277.
- [15] BRIDGES M C, DAULAGALA A C, KOURTIDIS A. LNCcation: lncRNA localization and function [J]. J Cell Biol, 2021, 220(2): 2020-2045.

(收稿日期:2022-10-02 修回日期:2023-02-27)