



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.008  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.008  
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(8):934-941.

· 基础研究 ·

## 甲状腺癌中 m6A 甲基化调控因子的表达及其预后价值

王文龙<sup>1</sup>, 沈聪<sup>1</sup>, 孙博韬<sup>1</sup>, 白宁<sup>1</sup>, 李新营<sup>1</sup>, 陈嘉欣<sup>2</sup>, 彭炯敏<sup>3</sup>

(中南大学湘雅医院 1. 甲状腺外科 3. 国际医疗部, 湖南长沙 410008; 2. 中南大学湘雅医学院, 湖南长沙 410013)

### 摘要

**背景与目的:** 甲状腺癌发病率逐年升高, 但其发病机制仍不清楚, 阐述甲状腺癌的发病机制对改善甲状腺癌患者的预后至关重要。研究表明, m6A 甲基化调控因子高度参与癌症发生发展, 具有良好的潜在预后价值。因此, 本研究通过生物信息学方法分析甲状腺癌中 m6A 甲基化调控因子的表达并构建基于 m6A 甲基化调控因子的甲状腺癌预后模型。

**方法:** 从 TCGA 数据库下载甲状腺癌 m6A 甲基化调控因子的表达数据和相应的临床病理资料, 通过 Wilcoxon 检验分析 20 个 m6A 甲基化调控因子在肿瘤和正常组织的差异表达; 用一致性聚类分析将甲状腺癌患者分为两个聚类, 比较两个聚类患者临床病理因素和总体生存率的差异; Lasso Cox 回归分析构建风险预测模型并用 ROC 曲线下面积 (AUC) 评估模型的预测能力。

**结果:** 19 个 m6A 甲基化调控因子在甲状腺癌和正常组织表达具有统计学差异 (均  $P < 0.05$ ), 其中 HNRNPC、IGF2BP2、FMR1 在甲状腺癌组织中明显高表达, 而其余表达下调。聚类分析示, cluster 1 生存期低于 cluster 2 ( $P < 0.05$ ), 颈淋巴结转移发生率明显高于 cluster 2 ( $P < 0.01$ )。基于 Lasso Cox 回归分析筛选的 4 个基因 (IGF2BP2、RBM15、YTHDF1、YTHDF3) 构建风险评估模型, 相比低风险组患者, 高风险患者生存期明显缩短 ( $P = 0.007$ ); ROC 曲线示, 该模型可以预测甲状腺癌患者的预后 (AUC = 0.731)。

**结论:** m6A 甲基化调控因子在甲状腺癌中存在差异表达, 基于甲状腺癌中关键 m6A 甲基化调控因子所构建的预后风险模型具有较好的预测能力, 可为临床决策提供一定的依据。

### 关键词

甲状腺肿瘤; RNA 甲基化调控因子; 预后; 计算生物学  
中图分类号: R736.1

## Expressions of m6A methylation regulators and their prognostic value in thyroid cancer

WANG Wenlong<sup>1</sup>, SHEN Cong<sup>1</sup>, SUN Botao<sup>1</sup>, BAI Ning<sup>1</sup>, LI Xinying<sup>1</sup>, CHEN Jiaxin<sup>2</sup>, PENG E'min<sup>3</sup>

(1. Department of Thyroid Surgery 3. International Medical Department, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China; 2. Xiangya School of Medicine, Central South University, Changsha 410013, China)

### Abstract

**Background and Aims:** The incidence of thyroid carcinoma has been steadily increasing and the molecular mechanism underlying the tumorigenesis is still unclear. Thus, exploring the underlying

**基金项目:** 国家自然科学基金资助项目 (81672885); 湖南省自然科学基金资助项目 (2019JJ40500); 中南大学研究生创新型课题基金资助项目 (2020zzts259)。

**收稿日期:** 2021-06-05; **修订日期:** 2021-07-16。

**作者简介:** 王文龙, 中南大学湘雅医院博士研究生, 主要从事甲状腺癌表观遗传调控和分子诊断方面的研究。

**通信作者:** 彭炯敏, Email: 51318029@qq.com

mechanism is of great importance for improving the prognosis of PTC patients. Studies demonstrated that m6A methylation regulators are widely involved in the occurrence and development of cancers and have superior prognostic value. Therefore, this study was conducted to investigate the expressions of m6A methylation regulators in thyroid cancer and construct a prognostic risk model for thyroid cancer based on m6A methylation regulators using bioinformatics approaches.

**Methods:** The gene expression profiles of m6A RNA methylation regulators and the corresponding clinical information were downloaded from The Cancer Genome Atlas (TCGA). The differential expressions of 20 m6A methylation regulators between tumor and normal tissues were analyzed by Wilcoxon test. The thyroid cancer patients were divided into two clusters by consensus clustering, and the differences in clinicopathologic factors and overall survival rate between the two clusters of patients were compared. Subsequently, the risk model was constructed by Lasso Cox regression analysis and its predictive value was evaluated by the area under the ROC (AUC).

**Results:** There were 19 m6A methylation regulators that showed significantly different expressions between thyroid cancer and normal tissues (all  $P < 0.05$ ), in which, the HNRNPC, IGF2BP2, FMR1 were remarkably upregulated, while the remaining were down-regulated in thyroid cancer tissue. The clustering analysis showed that the overall survival of cluster 1 was poorer than that of cluster 2 ( $P < 0.05$ ), while the incidence of cervical lymph node metastasis was significantly higher than that of cluster 2 ( $P < 0.01$ ). A prognostic risk model was constructed based on 4 genes (IGF2BP2, RBM15, YTHDF1 and YTHDF3) that were screened by Lasso Cox regression analysis, in which, the high-risk patients had a worse prognosis than that of low-risk patients ( $P = 0.007$ ). The ROC analysis indicated a reliable prediction performance of the model for patients with thyroid cancer (AUC=0.731).

**Conclusion:** There are differential expressions in m6A methylation regulators in thyroid cancer, and the constructed prognostic risk model based on the hub m6A methylation regulators in thyroid cancer has better predictive ability, which will provide certain recommendations for clinical decision-making.

#### Key words

Thyroid Neoplasms; RNA Methylation Regulators; Prognosis; Computational Biology

CLC number: R736.1

过去几十年,甲状腺癌的发病率在全世界范围内迅速上升<sup>[1-2]</sup>。据国家癌症中心数据显示,甲状腺癌已跻身至女性恶性肿瘤的第3位,且发病出现年轻化趋势,已成为我国30岁以下女性增长最快的恶性肿瘤<sup>[3]</sup>。甲状腺乳头状癌是最常见的病理亚型,占85%以上<sup>[4-5]</sup>。手术是其主要治疗方式,规范化手术治疗后10年生存率达90%以上<sup>[6]</sup>,但仍有1%~9%的患者在初次就诊时就已出现远处转移,严重影响了患者预后<sup>[7]</sup>。因此,阐述甲状腺癌的发病机制对改善预后至关重要。

m6A甲基化修饰是指RNA的腺苷酸的第6位N处发生动态可逆的甲基化过程,在调控mRNA的转录、翻译、稳定、剪切、成熟等发挥了重要的生物学作用,其功能主要由甲基转移酶(writer)、去甲基化酶(eraser)和识别蛋白(reader)决定<sup>[8-10]</sup>。越来越多的证据表明m6A甲基化修饰在肿瘤的发

生发展扮演了重要的角色<sup>[9, 11-13]</sup>。METTL3通过YTHDF2依赖的途径上调抑癌基因SOCS2的m6A甲基化水平,从而加速SOCS2 mRNA的降解。METTL3过表达促进肝癌细胞的增殖和迁移,相反,敲低METTL3显著抑制肿瘤生长和转移<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>揭示了IGF2BP3在结直肠癌中高表达,下调IGF2BP3可以通过VEGF和CCND1的m6A修饰来抑制血管生成和DNA复制。以上研究证实m6A甲基化调控因子高度参与癌症发生发展,具有良好的潜在预后价值。然而,目前对于m6A甲基化调控因子在甲状腺癌致病调控机制尚不清楚。

本研究利用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中甲状腺癌RNA-seq数据,系统性分析了20个m6A甲基化调控因子在甲状腺癌中的表达水平,再利用聚类分析和Lasso Cox回归分析筛选出预后相关基因及构建风险预测

模型并进行危险分层，为甲状腺癌患者的临床诊疗和预后改善提供了重要的理论参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据的获取与处理

从TCGA数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov>) 下载了包含510例甲状腺癌组织和58例正常组织样本的RNA-seq数据集及相应临床数据。临床病理信息包括性别、年龄、肿瘤学多灶性、TNM分期、淋巴结转移、组织学类型、肿瘤位置和生存时间等，剔除RNA序列以及临床病理数据不全的样本，共492例癌组织和58例正常组织样本纳入最终分析。所有患者的病理分期按照美国癌症联合委员会(AJCC)2018年1月颁布了第8版甲状腺癌TNM分期。根据之前m6A甲基化在肿瘤中的研究<sup>[11, 16]</sup>，共筛选20个m6A甲基化调控因子，包括甲基转移酶(WTAP、METTL3、METTL14、METTL16、KIAA1429、ZC3H13和RBM15)、识别蛋白(HNRNPA2B1、IGF2BP1/2/3、YTHDC1/2、FMR1、LRPPRC和YTHDF1/2/3)和去甲基化酶(ALKBH5和FTO)。应用R语言的“Limma”软件包分析上述基因在癌与正常样本的差异表达。

### 1.2 聚类分析

为了从功能上阐明甲状腺癌中m6A调控因子的生物学特性，使用“consensusclusterplus”软件包对甲状腺癌患者进行一致性聚类分析并将患者分成cluster 1和cluster 2组。主成分分析(PCA)检测基于m6A调控因子表达是否能将两组患者明显区分，并探讨不同的临床病理因素和总体生存率在两组聚类中是否存在差异。

### 1.3 风险预测模型的建立与评估

为了探讨m6A调控因子在甲状腺癌预后的作用，通过“glmnet”软件包进行Lasso Cox回归分析筛选预后相关的基因，并计算基因的相关回归系数，根据回归系数加权建立甲状腺癌预后风险评估公式， $risk\ score = Coe_i * Exp_i$ ， $Coe_i$ 表示回归系数， $Exp_i$ 表示m6A调控因子的表达量。据此公式计算每个患者的风险评分，以风险评分的中位数将患者分为高危组和低危组，比较两组总体生存率是否存在差异，ROC曲线下面积(AUC)评估模型的预测能力。

### 1.4 统计学处理

采用R 3.6.0软件进行统计学分析，Wilcoxon秩和检验分析20个m6A甲基化调控因子在肿瘤和正常组织的差异表达。计量资料用t检验，计数资料用 $\chi^2$ 检验。采用Spearman相关分析基因间的相关性， $0.1 \leq |r| \leq 1.0$ 时定义为存在相关；生存曲线采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 一般资料及m6A甲基化调控因子的基因表达与相关性

本研究共纳入492例甲状腺癌患者，平均年龄47.29岁，男女比列1:2.76；临床病理TNM分期：I期276例，II期52例；III期109例，IV期55例；T分期：T<sub>1</sub>期135例，T<sub>2</sub>期162例，T<sub>3</sub>期172例，T<sub>4</sub>期23例；44.9%的患者出现颈部淋巴结转移；9例患者出现远处转移；228例肿瘤呈现出多灶性，占46.3%；肿瘤位于峡部、左侧、右侧、双侧分别为22、172、214、84例(表1)。

19个m6A甲基化调控因子在甲状腺癌和正常组织表达具有统计学差异( $P < 0.05$ )，其中HNRNPC( $P < 0.001$ )、IGF2BP2( $P < 0.001$ )、FMR1( $P < 0.05$ )在甲状腺癌组织中明显高表达。相反，ALKBH5( $P < 0.001$ )、FTO( $P < 0.001$ )、METTL3( $P < 0.001$ )、METTL14( $P < 0.001$ )、METTL16( $P < 0.05$ )、WTAP( $P < 0.001$ )、YTHDF1( $P < 0.001$ )、YTHDF3( $P < 0.001$ )、YTHDC2( $P < 0.001$ )、YTHDC1( $P < 0.001$ )、ZC3H13( $P < 0.001$ )、HNRNPA2B1( $P < 0.001$ )、RBM15( $P < 0.001$ )、IGF2BP1( $P < 0.001$ )、IGF2BP3( $P < 0.001$ )和LRPPRC( $P < 0.001$ )在甲状腺癌标本中表达明显下调(图1A)。此外，大部分m6A甲基化调控因子都显示正相关，其中，METTL14与YTHDC1、YTHDF3与ZC3H13呈现最强正相关( $r=0.73$ )；而ALKBH5与IGF2BP2呈明显负相关( $r=-0.33$ ) (图1B)。为了进一步了解19个m6A甲基化调控因子相互关系，PPI构建了网络相互作用网(图1C)。

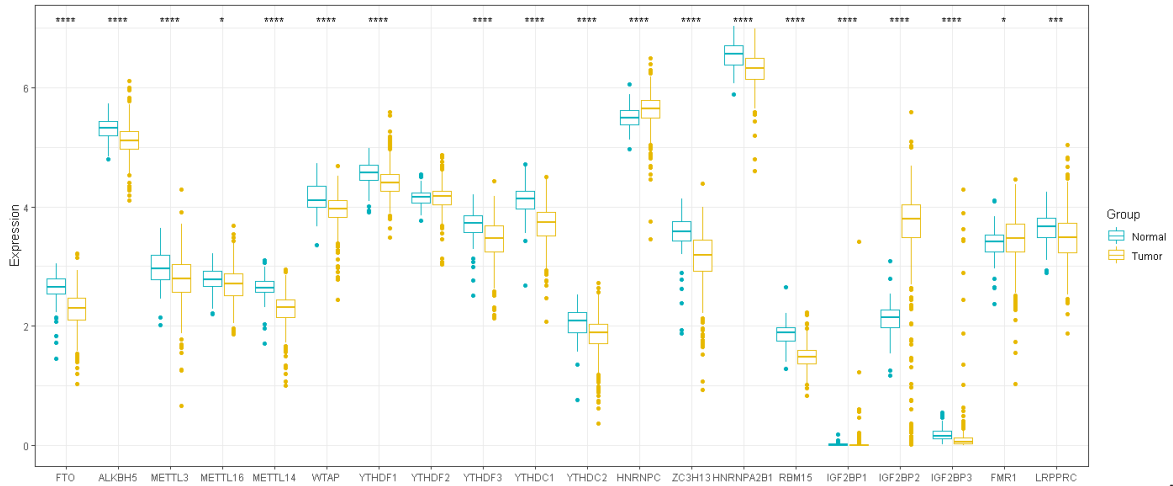
### 2.2 一致性聚类分析m6A甲基化调控因子

为了确定最佳的聚类数，采用一致性聚类分析对492例甲状腺癌患者进行聚类分组，共识矩阵k值为2时，甲状腺癌样本之间不存在交叉，聚类

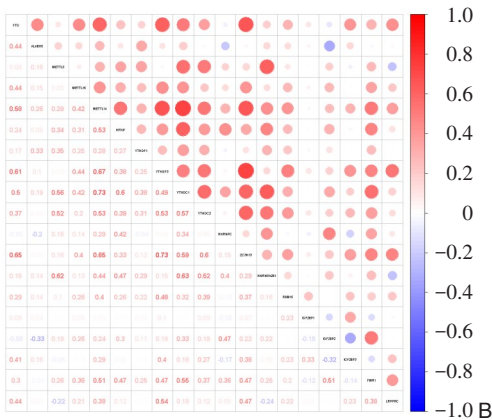
表 1 492 例甲状腺癌患者基本临床病理资料

Table 1 The clinicopathologic information of the 492 patients with thyroid cancer

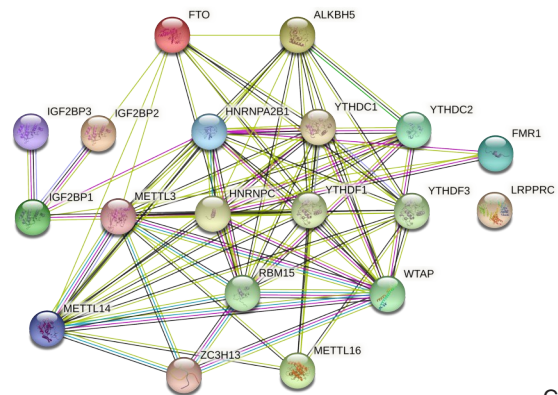
变量	数值[n(%)]	变量	数值[n(%)]
性别		N 分期	
男	131(26.6)	N <sub>0</sub>	271(55.1)
女	361(73.4)	N <sub>1</sub>	221(44.9)
年龄	47.29±15.87	M 分期	
TNM 分期		M <sub>0</sub>	483(98.2)
I	276(56.1)	M <sub>1</sub>	9(1.8)
II	52(10.6)	肿瘤多灶性	
III	109(22.2)	是	228(46.3)
IV	55(11.2)	否	264(53.7)
T 分期		肿瘤位置	
T <sub>1</sub>	135(27.4)	双侧	84(17.0)
T <sub>2</sub>	162(32.9)	峡部	22(4.5)
T <sub>3</sub>	172(40.0)	左侧	172(35.0)
T <sub>4</sub>	23(4.7)	右侧	214(43.5)



A



B



C

图 1 m6A 甲基化调控因子的基因表达及相关性 A: 20 个 m6A 甲基化调控因子在甲状腺癌和正常组织表达水平; B: Spearman 相关分析 m6A 甲基化调控因子相关性; C: PPI 网络评估 m6A 甲基化调控因子相互作用关系

Figure 1 Gene expression and correlations of the m6A methylation regulators A: The mRNA levels of the 20 m6A regulators in thyroid cancer; B: Spearman correlation analysis of co-expressions among the m6A regulators; C: PPI network of the m6A regulators

稳定性好 (图 2A)。因此, 492 例甲状腺癌患者被分成 cluster 1 和 cluster 2 组, 主成分分析可以将两组患者明显区分 (图 2B)。聚类热图示, cluster 1 组颈淋巴结转移发生率明显高于 cluster 2 ( $P <$

0.01), 而 TNM 分期、T 分期、M 分期、肿瘤多灶性、肿瘤位置、年龄、性别在两组之间无差异 (均  $P > 0.05$ ) (图 2C)。生存分析示, cluster 1 生存时间低于 cluster 2 ( $P = 0.048$ ) (图 2D)。

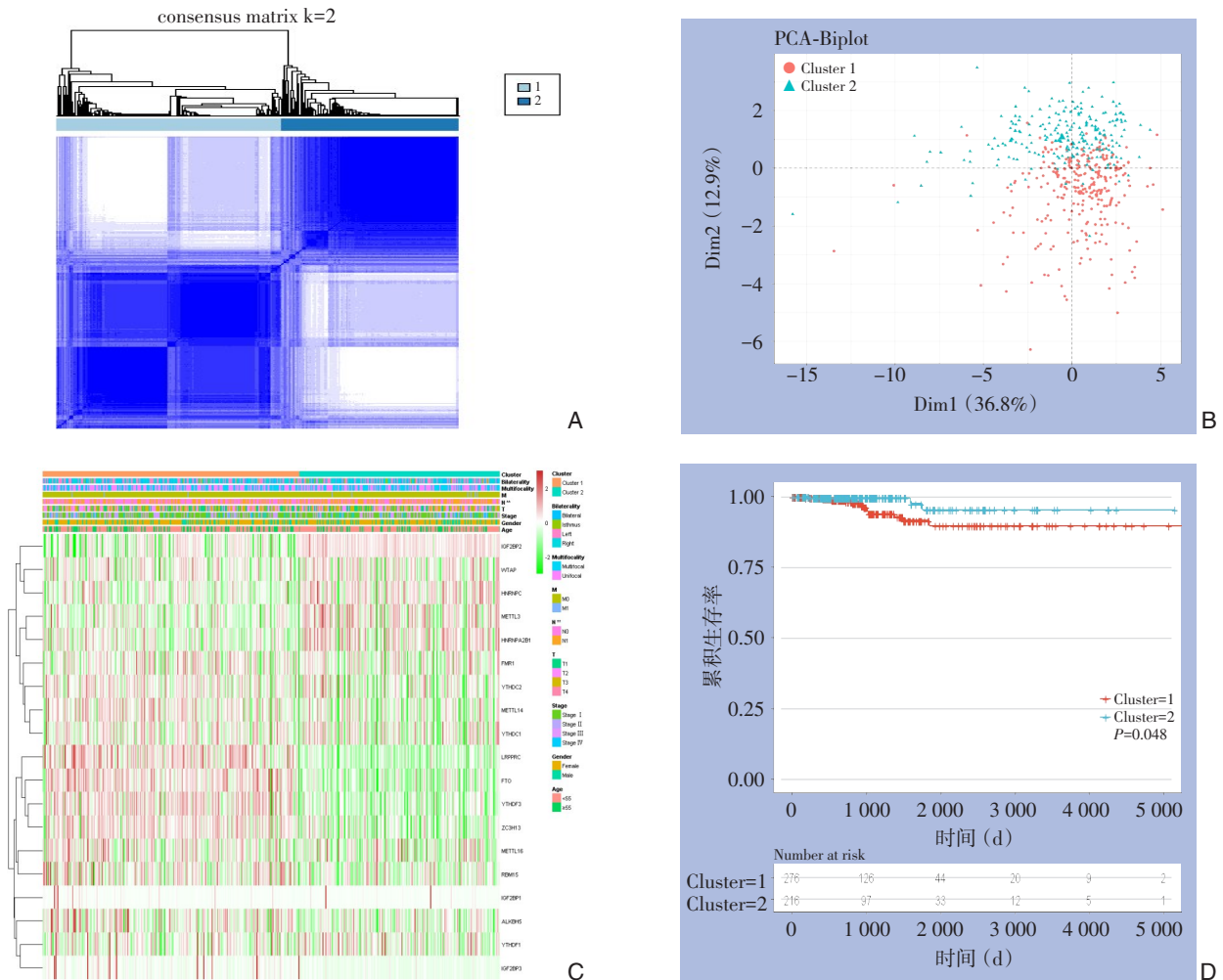


图 2 一致性聚类分析 m6A 甲基化调控因子 A: k 值为 2 时, 甲状腺癌样本之间不存在交叉, 聚类稳定性好; B: 主成分分析区分 cluster 1 和 cluster 2; C: 不同的聚类与临床病理的关系; D: 总体生存率在两组聚类的情况

Figure 2 Consensus clustering analysis of the m6A RNA methylation regulators A: The most appropriate selection with clustering stability when k=2 used; B: Principal component analysis to distinguish cluster 1 and cluster 2; C: Heatmap and clinicopathologic features of the two clusters; D: The overall survival of cluster 1 and cluster 2

### 2.3 m6A 甲基化调控因子构建风险预后模型及检验

Lasso Cox 回归分析筛选 4 个基因 (IGF2BP2、RBM15、YTHDF1、YTHDF3), 风险评分 =  $(-0.129 \times \text{IGF2BP2}) + (0.308 \times \text{RBM15}) + (0.331 \times \text{YTHDF1}) + (0.813 \times \text{YTHDF3})$  (图 3A), 根据回归系数计算每个患者的风险评分, 以风险评分的中

位数将患者分为高危组和低危组, 风险评分和生存状态分布如图 3B 所示, 高风险患者中死亡人数明显增加。相比低风险组患者, 高风险患者生存期明显缩短 ( $P = 0.007$ ) (图 3C), ROC 曲线下面积示该模型可预测甲状腺癌患者的预后 ( $\text{AUC} = 0.731$ ) (图 3D)。

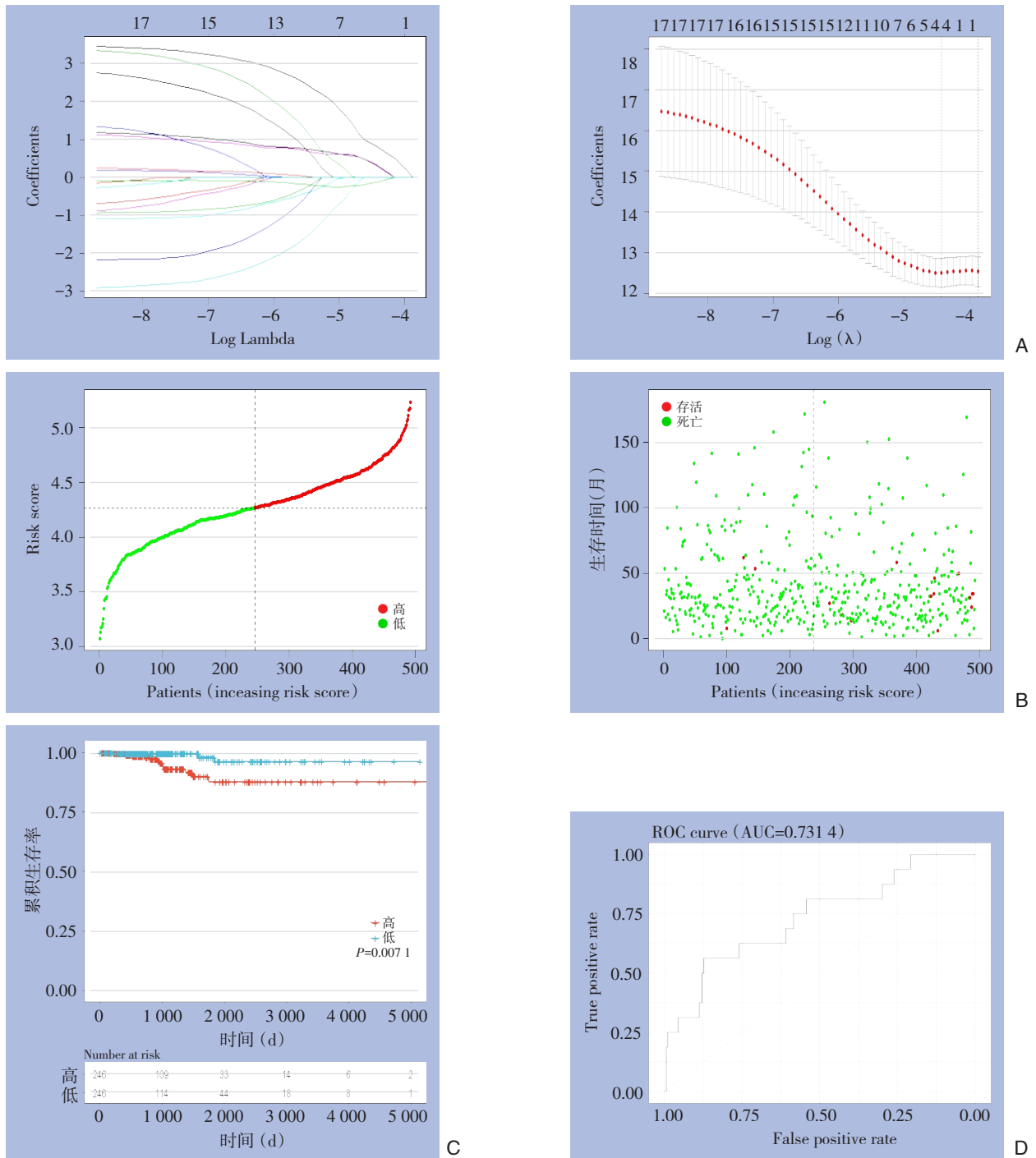


图3 m6A 甲基化调控因子构建风险预后模型及检验 A: Lasso Cox 回归模型的 m6A 基因及相关系数; B: 风险评分和生存状态分布; C: 高、低危组的生存曲线; D: ROC 曲线评估模型的预测效能

Figure 3 Construction of prognostic risk model and validation A: Coefficients calculated by Lasso Cox regression analysis; B: Risk score and survival status distribution; C: Kaplan-Meier analysis of overall survival in high-risk and low-risk groups; D: Assessment of the prediction accuracy by ROC curve

### 3 讨论

甲状腺癌是一种常见的内分泌恶性肿瘤，发病率在世界范围内呈快速上升趋势，绝大部分甲状腺癌预后良好<sup>[17-18]</sup>。然而一些分化较差的甲状腺

癌和高危型甲状腺乳头状癌具有高度侵袭性，易出现局部侵犯和远处转移，且尚无特效治疗方法<sup>[19-20]</sup>。因此阐述甲状腺癌发生和演变进展的分子机制对疾病的早期干预和预后预测具有重要的临床应用价值。

m6A 修饰是近年来的研究热点，其作用主要参与转录后修饰，同时也参与了DNA修复、细胞分化、细胞重编程、细胞应激等生命活动<sup>[21-22]</sup>。m6A 甲基化在不同的肿瘤中均有报道，在甲状腺癌中 m6A 相关基因的作用仍不清楚，Ye 等<sup>[23]</sup>发现 IGF2BP2 在甲状腺癌中高表达，lncRNA MALAT1 通过竞争性结合 miR-204，通过 m6A 修饰识别，上调 IGF2BP2，增强 MYC 表达，从而刺激甲状腺癌细胞增殖、迁移和侵袭，同时减弱肿瘤生长和细胞凋亡。然而该研究样本量有限无法验证 lncRNA MALAT1/miR-204/IGF2BP2/m6A-MYC 轴在甲状腺癌进展机制。Wang 等<sup>[24]</sup>报道 METTL3 作为致癌基因通过上调 TCF1 的 m6A 甲基化水平促进甲状腺癌的增值和侵袭。然而 He 等<sup>[25]</sup>研究揭示 METTL3 作为抑癌基因结合 YTHDF2 通过 c-Rel 和 RelA 失活 NF-κB 通路改变肿瘤相关的中性粒细胞浸润来调节肿瘤生长。同样，Hou 等<sup>[26]</sup>通过生物信息学证实 METTL3 在甲状腺癌组织中明显低表达。上述研究证实 m6A 相关基因表达水平和功能机制在甲状腺癌中仍需进一步阐述。本研究初步验证了 METTL3 在正常组织中表达量明显高于甲状腺癌组织 ( $P<0.001$ )，提示 METTL3 可能是一种抑癌基因，可改善甲状腺癌患者的预后，这也进一步验证了 He 等<sup>[25-26]</sup>的研究结果。

为了从功能上阐明甲状腺癌中 m6A 调控因子的生物学特性，本研究对 492 例甲状腺癌患者进行一致性聚类分析后并分成 cluster 1 和 cluster 2，cluster 1 生存期低于 cluster 2 ( $P<0.05$ )，相反，颈淋巴结转移发生率明显高于 cluster 2 ( $P<0.01$ )。暗示 m6A 调控因子能预测颈淋巴结转移并影响甲状腺癌患者预后，具有重要的临床实际意义。聚类分析在肝癌<sup>[27]</sup>、肾癌<sup>[16]</sup>、乳腺癌<sup>[11]</sup>、胃癌<sup>[28]</sup>等恶性肿瘤预后分析中均起到较好的作用。

此外，为了探讨 m6A 调控因子在甲状腺癌预后的作用，应用 Lasso Cox 回归分析筛选的 4 个基因 (IGF2BP2、RBM15、YTHDF1、YTHDF3) 构建风险评估模型，相比 IGF2BP2，其余 3 个基因在甲状腺癌的研究中甚少，RBM15 不具有甲基转移酶的催化功能，但它可以结合 METTL3 和 WTAP，并将这两个蛋白引导到特定的 RNA 位点进行 m6A 修饰<sup>[8, 29]</sup>；而 YTHDF1 和 YTHDF3 均属于 YTH 域家族，YTHDF1 通过与起始因子相互作用增强 mRNA 翻译和蛋白质合成，YTHDF3 分别通过与 YTHDF1 相互

作用增强 RNA 翻译，与 YTHDF2 结合促进 RNA 降解<sup>[9, 30]</sup>。相比低风险组患者，高风险患者生存期明显缩短 ( $P=0.007$ )，ROC 曲线示该模型可以预测甲状腺癌患者的预后 (AUC=0.731)。相比 TNM 分期和 MACIS 预后评估系统，该模型基于 RNA 测序数据，更符合当今的精准医学理念。

同时，本研究也存在一些缺陷，首先，该研究基于生物信息学构建的预后预测模型，无外部的实验数据验证，临床实际应用价值有限。其次，该研究只是初步探讨了 m6A 调控因子在甲状腺癌预后作用，不能完整的阐述甲状腺癌发生和演变的分子机制。最后，本研究基于 492 例甲状腺癌患者，样本量不大，后续需要进行更大的独立队列研究来验证。

综上，本研究基于 TCGA 数据库分析甲状腺癌 m6A 调控因子表达水平，通过 Lasso Cox 回归分析筛选的 4 个基因 (IGF2BP2、RBM15、YTHDF1、YTHDF3) 构建风险评估模型，AUC 提示该模型具有良好的预测效能，将为甲状腺癌临床诊治提供潜在的理论依据。

#### 参考文献

- [1] Wang W, Zhang Z, Zhao Y, et al. Management of Lateral Multiple-Level Metastasis in N1b Papillary Thyroid Microcarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:1586. doi: 10.3389/fonc.2020.01586.
- [2] Wang W, Yang Z, Ouyang Q. A nomogram to predict skip metastasis in papillary thyroid cancer[J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1):167. doi:10.1186/s12957-020-01948-y.
- [3] Zhang S, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2015[J]. *JNCC*, 2021, 1(1): 2-11. doi: 10.1016/j.jncc.2020.12.001.
- [4] Du L, Zhao Z, Zheng R, et al. Epidemiology of Thyroid Cancer: Incidence and Mortality in China, 2015[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1702. doi:10.3389/fonc.2020.01702.
- [5] 王文龙, 李成, 李新营, 等. 加速康复在甲状腺日间手术中的应用: 附 1 023 例报告[J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(11):1439-1445. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.011.  
Wang WL, Li C, Li XY, et al. Implementation of enhanced recovery after surgery program in ambulatory thyroid surgery: a report of 1 023 cases[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2018, 27(11):1439-1445. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2018.11.011.
- [6] Wang W, Meng C, Ouyang Q, et al. Magnesium: an independent risk factor of hypocalcemia after thyroidectomy[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11:8135-8144. doi:10.2147/CMAR.S218179.
- [7] Khan U, Al Afif A, Aldaihani A, et al. Patient and tumor factors contributing to distant metastasis in well-differentiated thyroid

- cancer: a retrospective cohort study[J]. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020, 49(1):78. doi:10.1186/s40463-020-00469-8.
- [8] 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. doi:10.1186/s12943-020-01204-7.
- [9] Zhou Z, Lv J, Yu H, et al. Mechanism of RNA modification N6-methyladenosine in human cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):104. doi:10.1186/s12943-020-01216-3.
- [10] Ma S, Chen C, Ji X, et al. The interplay between m6A RNA methylation and noncoding RNA in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):121. doi:10.1186/s13045-019-0805-7.
- [11] Gong PJ, Shao YC, Yang Y, et al. Analysis of N6-Methyladenosine Methyltransferase Reveals METTL14 and ZC3H13 as Tumor Suppressor Genes in Breast Cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:578963. doi:10.3389/fonc.2020.578963.
- [12] Regué L, Zhao L, Ji F, et al. RNA m6A reader IMP2/IGF2BP2 promotes pancreatic beta-cell proliferation and insulin secretion by enhancing PDX1 expression[J]. *Mol Metab*, 2021 48:101209. doi:10.1016/j.molmet.2021.101209.
- [13] Yi L, Wu G, Guo L, et al. Comprehensive Analysis of the PD-L1 and Immune Infiltrates of m(6)A RNA Methylation Regulators in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21:299-314. doi:10.1016/j.omtn.2020.06.001.
- [14] Chen M, Wei L, Law CT, 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. doi:10.1002/hep.29683.
- [15] Yang Z, Wang T, Wu D, et al. RNA N6-methyladenosine reader IGF2BP3 regulates cell cycle and angiogenesis in colon cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2020, 39(1):203. doi:10.1186/s13046-020-01714-8.
- [16] Chen S, Zhang N, Zhang E, et al. A Novel m 6 A Gene Signature Associated With Regulatory Immune Function for Prognosis Prediction in Clear-Cell Renal Cell Carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:616972. doi:10.3389/fcell.2020.616972.
- [17] Tong Y, Huang Z, Hu C, et al. Independent risk factors evaluation for overall survival and cancer-specific survival in thyroid cancer patients with bone metastasis: A study for construction and validation of the predictive nomogram[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(36):e21802. doi:10.1097/MD.00000000000021802.
- [18] 王文龙, 李新营, 夏发达, 等. 甲状腺术后甲状旁腺功能减退的危险因素[J]. *中南大学学报: 医学版*, 2019, 44(3):315-321. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.03.013.
- Wang WL, Li XY, Xia FD, et al. Risk factors for hypoparathyroidism after thyroidectomy[J]. *Journal of Central South University: Medical Science*, 2019, 44(3): 315-321. doi:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.03.013.
- [19] Wang W, Ouyang Q, Meng C, et al. Treatment optimization and prognostic considerations for primary squamous cell carcinoma of the thyroid[J]. *Gland Surg*, 2019, 8(6): 683-690. doi:10.21037/gs.2019.11.07.
- [20] Li C, Wu Q, Sun S. Radioactive Iodine Therapy in Patients With Thyroid Carcinoma With Distant Metastases: A SEER-Based Study [J]. *Cancer Control*, 2020, 27(1):1073274820914661. doi:10.1177/1073274820914661.
- [21] Chen Y, Lin Y, Shu Y, et al. Interaction between N 6-methyladenosine (m 6 A) modification and noncoding RNAs in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1):94. doi:10.1186/s12943-020-01207-4.
- [22] Lee Y, Choe J, Park OH, et al. Molecular Mechanisms Driving mRNA Degradation by m(6)A Modification[J]. *Trends Genet*, 2020, 36(3):177-188. doi:10.1016/j.tig.2019.12.007.
- [23] Ye M, Dong S, Hou H, et al. Oncogenic Role of Long Noncoding RNAMALAT1 in Thyroid Cancer Progression through Regulation of the miR-204/IGF2BP2/m6A-MYC Signaling[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2021, 23:1-12. doi:10.1016/j.omtn.2020.09.023.
- [24] Wang K, Jiang L, Zhang Y, et al. Progression of Thyroid Carcinoma Is Promoted by the m6A Methyltransferase METTL3 Through Regulating m(6)A Methylation on TCF1[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13:1605-1612. doi:10.2147/OTT.S234751.
- [25] He J, Zhou M, Yin J, et al. METTL3 restrains papillary thyroid cancer progression via m 6 A/c-Rel/IL-8-mediated neutrophil infiltration[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(5): 1821-1837. doi:10.1016/j.ymthe.2021.01.019.
- [26] Hou J, Shan H, Zhang Y, et al. m(6)A RNA methylation regulators have prognostic value in papillary thyroid carcinoma[J]. *Am J Otolaryngol*, 2020, 41(4): 102547. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102547.
- [27] Fang Q, Chen H. The significance of m6A RNA methylation regulators in predicting the prognosis and clinical course of HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med*, 2020, 26(1):60. doi:10.1186/s10020-020-00185-z.
- [28] Guan K, Liu X, Li J, et al. Expression Status And Prognostic Value Of M6A-associated Genes in Gastric Cancer[J]. *J Cancer*, 2020, 11(10):3027-3040. doi:10.7150/jca.40866.
- [29] Zhao Y, Shi Y, Shen H, et al. m 6 A-binding proteins: the emerging crucial performers in epigenetics[J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13(1): 35. doi:10.1186/s13045-020-00872-8.
- [30] He L, Li H, Wu A, et al. Functions of N6-methyladenosine and its role in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 176. doi:10.1186/s12943-019-1109-9.

( 本文编辑 宋涛)

本文引用格式:王文龙,沈聪,孙博韬,等. 甲状腺癌中m6A甲基化调控因子的表达及其预后价值[J]. *中国普通外科杂志*, 2021, 30(8): 934-941. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.008

Cite this article as: Wang WL, Shen C, Sun BT, et al. Expressions of m6A methylation regulators and their prognostic value in thyroid cancer[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(8): 934-941. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.08.008