



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.010  
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.010  
Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(7):836-846.

· 基础研究 ·

## YTH 基因家族在肝癌中的表达和预后价值

胡宽<sup>1</sup>, 姚磊<sup>1</sup>, 李娟妮<sup>2</sup>

(中南大学湘雅医院 1. 肝脏外科 2. 病理科, 湖南 长沙 410008)

### 摘要

**背景与目的:** YTH 基因家族的所有成员都属于 m6A 阅读蛋白, 负责参与肿瘤发生发展过程中的甲基化调控。然而, YTH 基因家族在肝癌中的表达情况和具体作用仍有待进一步阐明。本文旨在通过生物信息学方法探究 YTH 家族成员在肝癌中的表达与预后价值, 及其与免疫浸润及相关功能的关系。

**方法:** 用 UALCAN 数据库分析 YTH 基因家族在肝癌及其亚组中的表达差异。采用 Kaplan-Meier plotter 数据库分析 YTH 基因家族在肝癌中的预后价值。使用 cBioPortal 数据库进行 YTH 基因家族的共表达谱和遗传学变异分析。通过 WebGestalt 数据库进行 YTH 基因家族的功能和通路富集分析。YTH 基因家族与肝癌中的免疫细胞浸润的相关性分析采用 TIMER 2.0 数据库完成。

**结果:** 肝癌中 YTHDC1、YTHDC2、YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3 的 mRNA 表达均较正常肝组织明显升高, 并与临床 TNM 分期及肿瘤分级密切相关, 其在 1、2、3 期/级中表达逐级升高, 而在 4 期/级中表达水平下降。预后分析显示, YTHDF1 和 YTHDF2 的高表达均与患者更短的总生存期 (OS) 和无复发生存期 (RFS) 明显相关。TCGA 数据库和 cBioPortal 工具分析显示, YTHDF3 基因变异率为 25%, 是 YTH 家族中最高的。GO 功能富集分析显示 YTH 基因家族的主要癌症相关功能指向代谢及生物合成分解方向, 尤其是激素代谢、固醇类代谢、脂代谢、药物分解代谢等。通过 TIMER 2.0 数据库分析多数 YTH 家族成员的表达与 CD4<sup>+</sup> T 细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、B 细胞、中性粒细胞以及树突细胞的浸润呈正相关, 与巨噬细胞浸润呈负相关。

**结论:** YTH 基因家族在肝癌中存在分子和表达谱的失调。YTH 基因家族成员 (尤其是 YTHDF1 和 YTHDF2) 是肝癌潜在的预后标志物和新的治疗靶点, 这些发现可为肝癌机制与靶向治疗的研究提供新的途径。

### 关键词

癌, 肝细胞; YTH 域家族蛋白; 预后; 免疫系统现象

中图分类号: R735.7

## Expressions of YTH family members in hepatocellular carcinoma and their prognostic values

HU Kuan<sup>1</sup>, YAO Lei<sup>1</sup>, LI Juanni<sup>2</sup>

(1. Department of Hepatobiliary Surgery 2. Department of Pathology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

### Abstract

**Background and Aims:** All the YTH family members belong to the m6A reading protein, and are

**基金项目:** 湘雅医院青年科学基金资助项目(2020Q07)。

**收稿日期:** 2021-05-05; **修订日期:** 2021-06-26。

**作者简介:** 胡宽, 中南大学湘雅医院主治医师, 主要从事消化系统肿瘤侵袭与耐药方面的研究。

**通信作者:** 李娟妮, Email: lijuanni2014@csu.edu.cn

involved in the regulation of methylation in tumor development. However, the expression and specific role of the YTH family in hepatocellular carcinoma (HCC) remains to be further elucidated. Therefore, this study was conducted to explore the expression profiles and prognostic value of YTH family members and their relations with immune infiltration and relevant functions based on bioinformatics approaches.

**Methods:** The expression profiles of YTH family members in HCC and its subgroups were analyzed using UALCAN database, and their prognostic value in HCC were evaluated using Kaplan-Meier plotter. The co-expression profiles and genetic alterations of YTH family members were analyzed using the cBioPortal. The function and pathway enrichment analysis of YTH family were performed using WebGestalt database. The correlation analysis of YTH family and immune cell infiltration in HCC was conducted using TIMER 2.0 database.

**Results:** The mRNA expression levels of YTHDC1, YTHDC2, YTHDF1, YTHDF2 and YTHDF3 in HCC were significantly increased compared with those in normal liver tissues, and were closely related to clinical TNM stage and tumor grade, and their mRNA expression levels were progressively increased in 1, 2 and 3 stage/grade, while decreased in 4 stage/grade. Prognostic analysis showed that high expressions of both YTHDF1 and YTHDF2 were significantly associated with shorter overall survival (OS) and relapse-free survival (RFS). Analysis of the TCGA database and cBioPortal showed that the genetic alteration rate of YTHDF3 was 25%, which was the highest among YTH family members. GO function enrichment analysis showed that the main functions of YTH family were oriented toward metabolism and biosynthesis decomposition, especially hormone metabolism, sterol metabolism, lipid metabolism, drug catabolism, etc. The TIMER 2.0 database analysis showed that the expressions of most YTH family members were significantly positively correlated with the infiltration of CD4<sup>+</sup> T cells, CD8<sup>+</sup> T cells, B cells, neutrophils and dendritic cells, and negatively correlated with the infiltration of macrophages.

**Conclusion:** The molecular and expression profiles of YTH members were dysregulated in HCC. YTH family members (especially YTHDF1 and YTHDF2) are potential prognostic markers and new therapeutic targets. These findings may provide a new avenue for studying the mechanism and targeted therapy of HCC.

**Key words**

Carcinoma, Hepatocellular; YTH Domain-Containing Proteins; Prognosis; Immune System Phenomena

**CLC number:** R735.7

肝癌是全球癌症相关死亡的最主要原因之一,其发病率和病死率均位居所有癌症类型的前列<sup>[1]</sup>。尽管近年来不断有针对肝癌的各类药物研发出来,但由于其极高的恶性程度与发病的隐匿性,大多数肝癌患者的临床结局依旧很差,只有不到30%的肝癌患者能接受手术治疗<sup>[2]</sup>。因此,探索新的诊断、预后标志物和分子靶点对于改善肝癌患者的生存具有重要价值。

RNA甲基化的失调与癌症的发生和进展密切相关<sup>[3]</sup>。N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰作为最常见的RNA甲基化调控手段近来受到了广泛的关注,有望成为新的抗癌治疗靶点<sup>[4]</sup>。

YTH(YT521-B homology family)基因家族成员共有5个,都能编码具有m6A识别功能的阅读蛋白,因在结构上都拥有一段高度保守的YTH结构域而得名。这5名家族成员又进一步分为3类:YTHDC1(YTH domain-containing 1)、YTHDC2(YTH domain-containing 2)和YTHDF(YTH m6A-binding protein),其中YTHDF包含YTHDF1-3。研究表明,YTH基因家族成员与多种类型癌症的发生发展都存在相关性。例如,乳腺癌细胞中ALKBH5的下调可导致乳腺癌干细胞数量减少,进而显著降低乳腺癌的成瘤能力<sup>[5]</sup>。此外,敲低YTHDF2的表达导致了胰腺癌细胞的侵袭性增加。又有报道表明在鼻咽癌中,

YTHDC2可以通过激活Akt信号通路来促进肿瘤细胞的放疗抵抗<sup>[6]</sup>。然而,目前尚未有关于YTH基因家族在肝癌发生发展中的表达和功能的系统研究。

本研究旨在通过多种公共数据库进一步拓宽对YTH基因家族在肝癌中作用的理解,从而为肝癌的诊断和治疗提供新的视角。本研究评估了肝癌中各个YTH基因家族成员的表达情况、预后价值、功能及通路富集分析,并讨论了肿瘤免疫细胞浸润与YTH家族的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 ULCAN和GEPIA2

ULCAN是TCGA和GTEX数据来源的综合表达分析数据库<sup>[7]</sup>。通过ULCAN分析肝癌和正常肝组织中各YTH家族成员的表达差异,并分析其表达与临床TNM分期和肿瘤分级的关系。GEPIA2数据库<sup>[8]</sup>用于分析YTH家族分子之间的相关性。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

### 1.2 Kaplan-Meier plotter

Kaplan-Meier plotter数据库用于评估特定基因表达水平在癌症中的预后作用<sup>[9]</sup>。本研究通过该数据库分别评估了各YTH家族成员的表达与肝癌患者总生存期(overall survival, OS)、无复发生存期(recurrence free survival, RFS)的相关性。 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

### 1.3 cBioPortal和Cytoscape

cBioPortal是一个癌症基因组学数据库,提供不同类型癌症的基因组改变数据的下载和分析<sup>[10]</sup>。使用cBioPortal分析包含了360例肝癌患者的数据集(TCGA, Firehose Legacy)来探究YTH家族的基因改变情况,并筛选肝癌中YTH相关基因,共筛选出155个YTH相关基因,然后通过Cytoscape软件生成蛋白相互作用网络图。

### 1.4 WebGestalt

WebGestalt是一个综合性的在线工具,支持基因集富集分析和网络拓扑分析<sup>[11]</sup>。本研究通过该工具对YTH的相关基因进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析。

### 1.5 TIMER 2.0

Timer 2.0是一个公共资源平台,提供各种癌症中免疫细胞浸润的综合分析<sup>[12]</sup>。本研究中,通过该平台的“免疫关联”模块以获得散点图,该

散点图显示了YTH家族蛋白的表达与不同类型浸润免疫细胞(CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、B细胞、树突状细胞、巨噬细胞和中性粒细胞)之间的相关性。

## 2 结果

### 2.1 YTH基因家族在肝癌中的表达

通过UALCAN数据库进行分析,发现肝癌组织中所有的YTH基因家族成员的mRNA表达与邻近正常组织相比均明显升高(图1A)。此外,肝癌中每个YTH成员的表达丰度各不相同,结果显示:YTHDC2的相对表达量在YTH家族成员中最低,而YTHDF2的表达量最高(图1B)。根据不同的TNM分期划分肝癌亚组,发现YTH家族分子的表达在亚组间呈现一定的差异,结果表明YTHDC1、YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3趋势相同,在1、2、3期中其表达水平逐渐升高,但在4期中表达下降,并与正常组织相比无差异(图2A)。进一步探究YTH表达与肿瘤分级的相关性,发现了类似的趋势,即YTH家族分子在肿瘤的1、2、3级中其表达水平依次升高,但在4级中表达下降(图2B)。上述结果提示:YTH家族可能参与肝癌的肿瘤进程,终末期肝癌患者较差的全身状况可能参与YTH家族分子表达水平的下降。

### 2.2 YTH基因家族在肝癌患者预后中的作用

为了进一步评估YTH家族在肝癌患者中的预后价值,通过Kaplan-Meier plotter数据库分析了YTH家族成员的表达与OS、RFS之间的相关性。结果显示:YTHDF1( $P<0.01$ )、YTHDF2( $P<0.05$ )的高表达与肝癌患者较差的OS显著相关;关于RFS的结果显示:YTHDF1( $P<0.001$ )、YTHDF2( $P<0.05$ )的高表达与肝癌患者较差的RFS显著相关,然后YTHDF3( $P<0.01$ )的高表达与肝癌患者较好的RFS相关(图3)。上述结果提示:YTHDF1和YTHDF2的高表达均与患者更短的OS和RFS密切相关,是肝癌潜在的预后标志物。

### 2.3 YTH基因家族在肝癌中的遗传学改变

通过TCGA数据库和cBioPortal工具,进一步分析肝癌中YTH基因家族基因改变的频率和类型。如图4所示,YTHDF3基因变异率为25%,是YTH家族中最高的。YTHDC1基因变异率为7%,为YTH家族中最低。其他家族成员的基因改变频率分别为18%(YTHDF1),11%(YTHDF2)和8%

(YTHDC2)。在 360 例肝癌患者/样本中,有 187 例检测到 YTH 成员的遗传变异,其总变异率为 52%。另外,在遗传变异类型方面,YTH 家族成员的主要遗传变异类型包括:基因扩增、基因缺失、错义突变和截短突变等(图 4A)。通过 GEPIA2 数据库分析 YTH 基因家族分子之间的相关性,结果显示:YTHDC1 和 YTHDC2 之间,以及 YTHDC1 和 YTHDC3 之间关系较为密切(图 4B)。

### 2.4 YTH 基因家族相关分子的功能及通路富集分析

首先,通过 cBioPortal 数据库鉴定出肝癌中与 YTH 基因家族最密切相关的 155 个基因,并利用 Cytoscape 软件构建了蛋白互作网络图(PPI),结果显示:IGF1、PCK1、CYP2B6 和 ESR1 与肝癌中 YTH 家族的功能密切相关(图 5A)。随后利用

WebGestalt 数据库对 155 个 YTH 相关基因进行了 GO 功能富集分析,结果显示:YTH 相关基因功能主要涉及生物调节、能量代谢、应激反应、多细胞生物过程、生物定位及发育过程等环节。YTH 相关基因主要在以下细胞及细胞外成分中高度富集:细胞膜、细胞外间隙、囊泡、细胞核、内膜系统、膜封闭腔、细胞浆、含蛋白质复合物等等。在分子功能方面,蛋白质结合、离子结合、水解酶活性、核酸结合、分子转导活性、转移酶活性是富集度最高的(图 5B)。此外,KEEG 信号通路富集分析结果显示:YTH 相关蛋白与以下通路密切相关:药物分解代谢、外源性刺激反应、激素代谢、固醇类代谢、脂代谢、小分子的分解过程以及有机酸的生物合成功能(图 5C)。

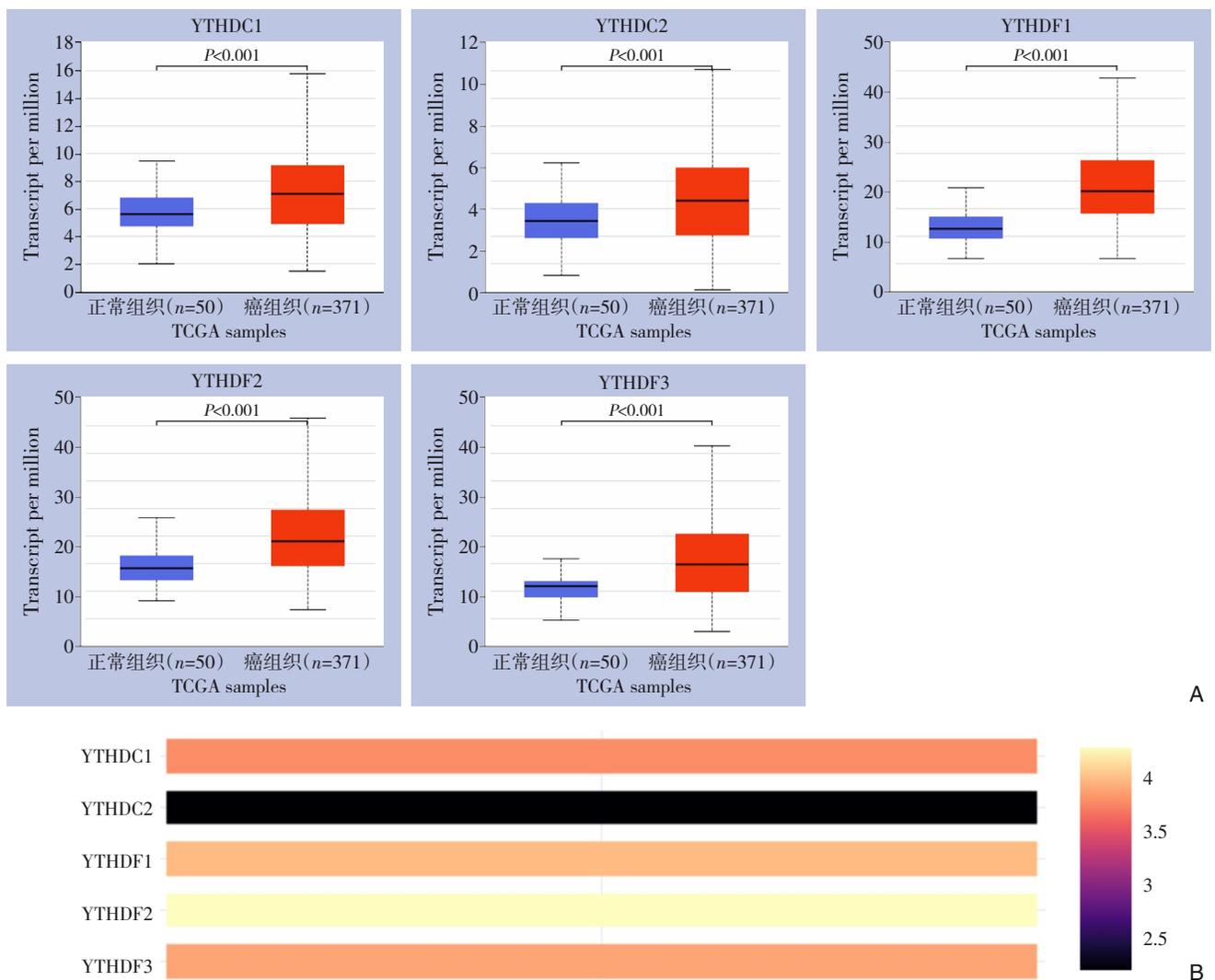


图 1 YTH 基因家族表达分析 A: YTH 家族各成员在肝癌及正常肝组织中的 mRNA 表达差异 (ULCAN); B: 肝癌中 YTH 家族各成员的相对表达水平 (GEPIA2)

Figure 1 Analysis of the mRNA expression profiles of YTH family A: Differences in mRNA expression profiles between HCC and normal liver tissue (ULCAN); B: The relative expression levels of individual YTH members in HCC (GEPIA2)

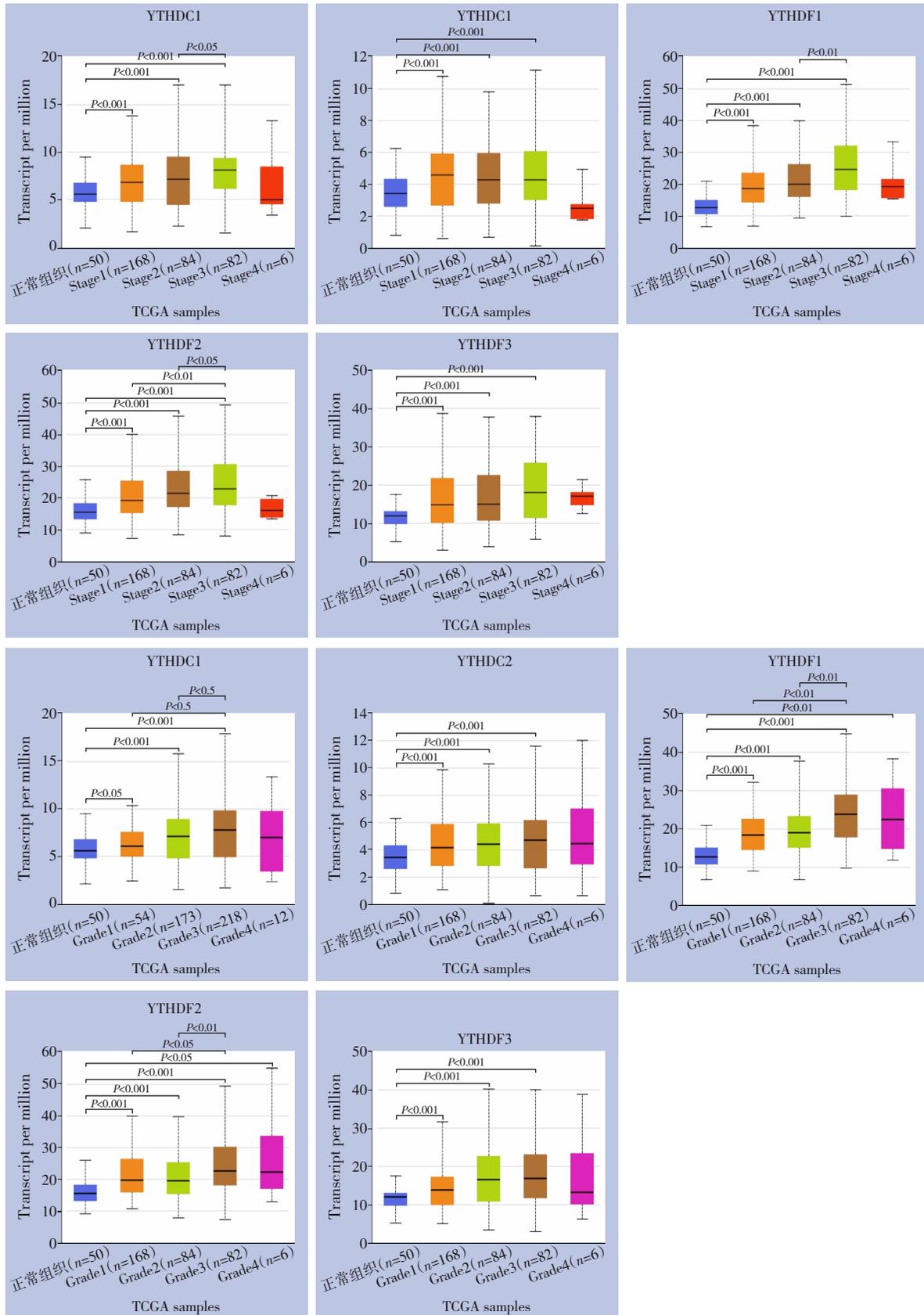


图2 YTH基因家族的表达与肝癌患者临床TNM分期及肿瘤分级的相关性 (ULCAN) A: YTH家族各成员的表达与TNM分期的相关性分析; B: YTH家族各成员的表达与肿瘤分级的相关性分析

Figure 2 The relationship between the mRNA expression of YTH family and clinical stage and tumor grade in HCC (ULCAN) A: Association of the mRNA expression of YTH family with clinical stage; B: Association of the mRNA expression of YTH family with tumor grade

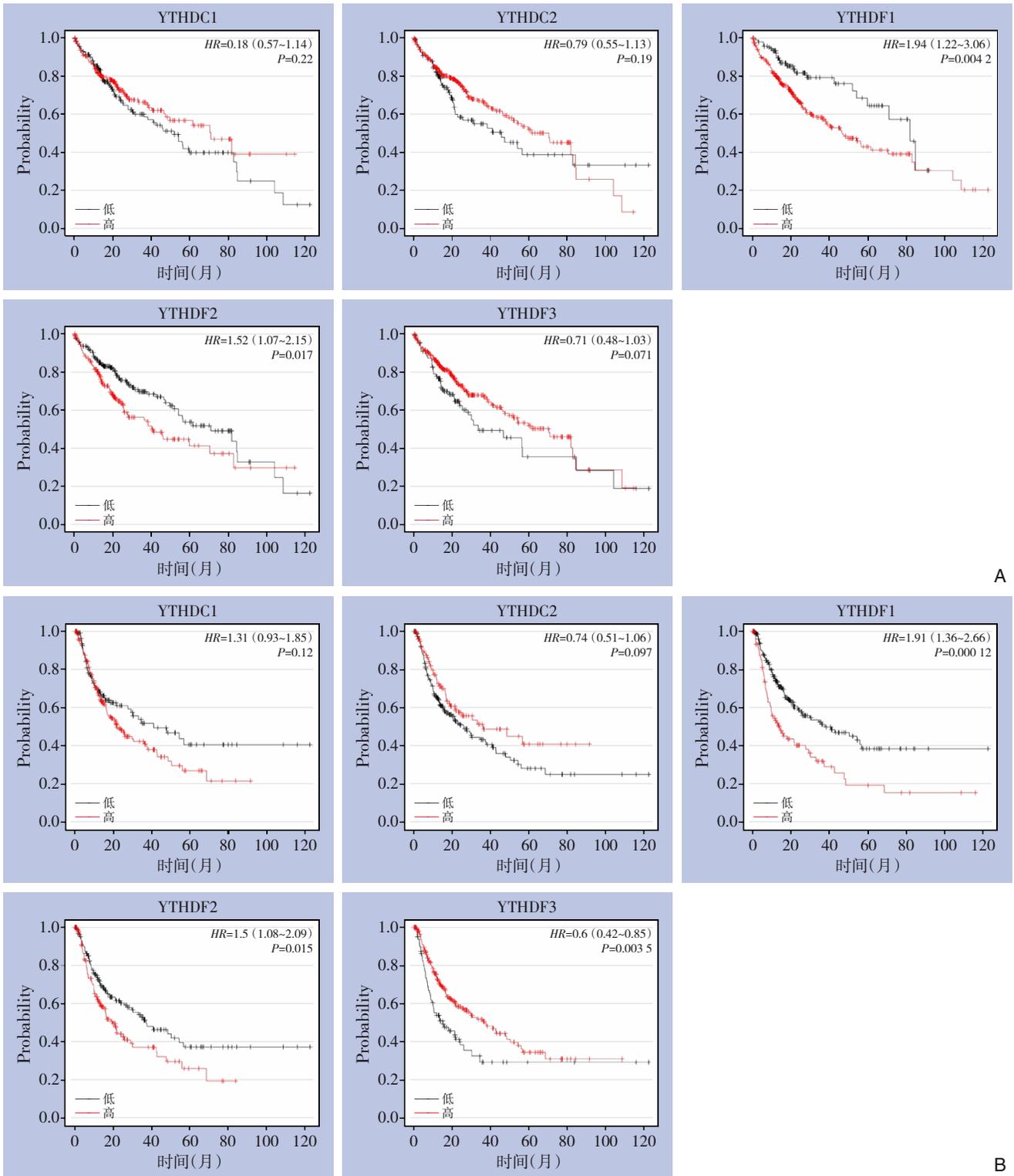


图3 YTH基因家族与肝癌患者预后的关系 (Kaplan-Meier plotter) A: YTH基因家族在肝癌患者中的OS曲线; B: YTH基因家族在肝癌患者中的RFS曲线

Figure 3 The relationship between mRNA expression of YTH family and prognosis of HCC patients (Kaplan-Meier Plotter) A: The OS curves of YTH family in HCC patients; B: The RFS curves of YTH family in HCC patients

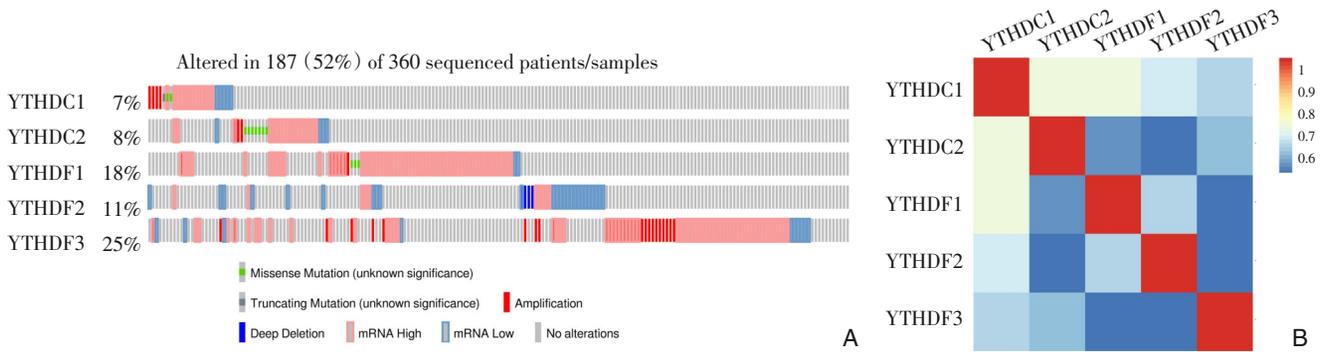


图4 YTH 基因家族在肝癌中的遗传学改变及家族成员之间相关性分析 A: 肝癌中各 YTH 家族成员的基因改变频率 (cBioPortal); B: YTH 家族各成员互相之间的相关性 (GEPIA2)

Figure 4 Genetic alterations and correlation analysis of YTH family in HCC A: Summary of alteration rates for YTH family in HCC (cBioPortal); B: Correlation between each YTH member in HCC (GEPIA2)

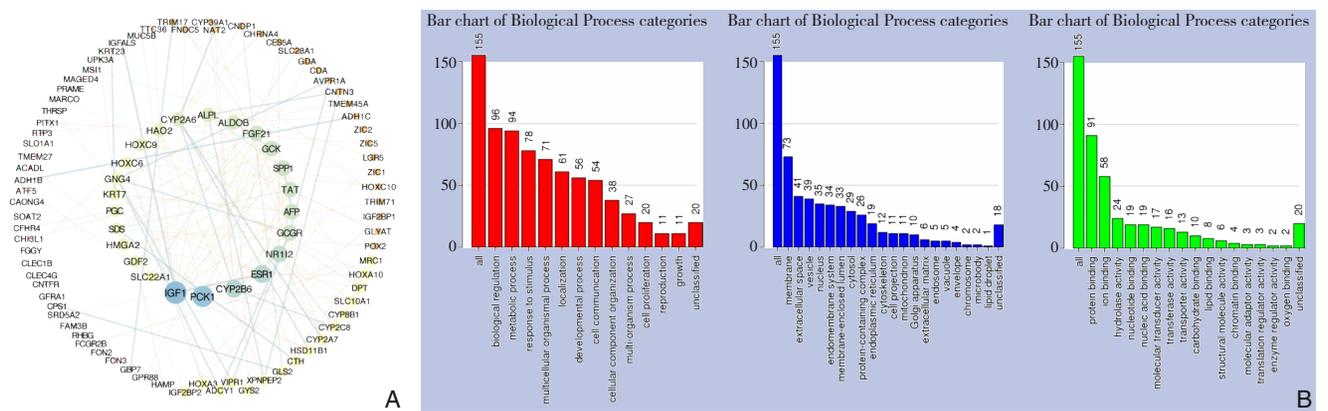


图5 YTH 基因家族相关分子的功能及通路富集分析 A: 肝癌中 155 个 YTH 基因家族相关分子的蛋白相互作用网络图 (cBioPortal, Cytoscape); B: GO 功能富集分析预测与 YTH 家族相关的生物过程、细胞成分、分子功能 (WebGestalt); C: KEGG 通路富集分析预测与 YTH 家族相关的信号通路 (WebGestalt)

Figure 5 Predicted functions and pathways of the relevant molecules of YTH family A: Protein-protein interaction (PPI) of the 55 co-expressed genes of YTH family in HCC (cBioPortal and Cytoscape); B: GO functional enrichment analysis of the relevant biological process, cellular components and molecular functions of YTH family (WebGestalt); C: KEGG pathway analysis of the relevant signal pathways of YTH family (WebGestalt)

2.5 YTH 基因家族与肿瘤免疫细胞浸润的相关性

肿瘤中的免疫细胞浸润是肿瘤微环境不可或缺的组成部分，也是反映预后和淋巴转移状态的独立指标。通过 TIMER 2.0 数据库分析肿瘤免疫细胞浸润与 YTH 基因家族各成员之间的相关性。结

果显示：YTH 基因家族成员与各类免疫浸润细胞的相关性是高度一致的，即所有家族成员的表达均与 CD4<sup>+</sup> T 细胞、B 细胞、中性粒细胞和树突细胞的浸润呈显著性正相关，与巨噬细胞浸润呈负相关。除 YTHDF3 外，其余 4 个 YTH 家族成员与

CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润呈正相关 (图 6)。以上数据表明 YTH 基因家族可能因其 YTH 结构域的高度保守性,

在肝癌肿瘤免疫细胞浸润的机制中发挥重要的作用。

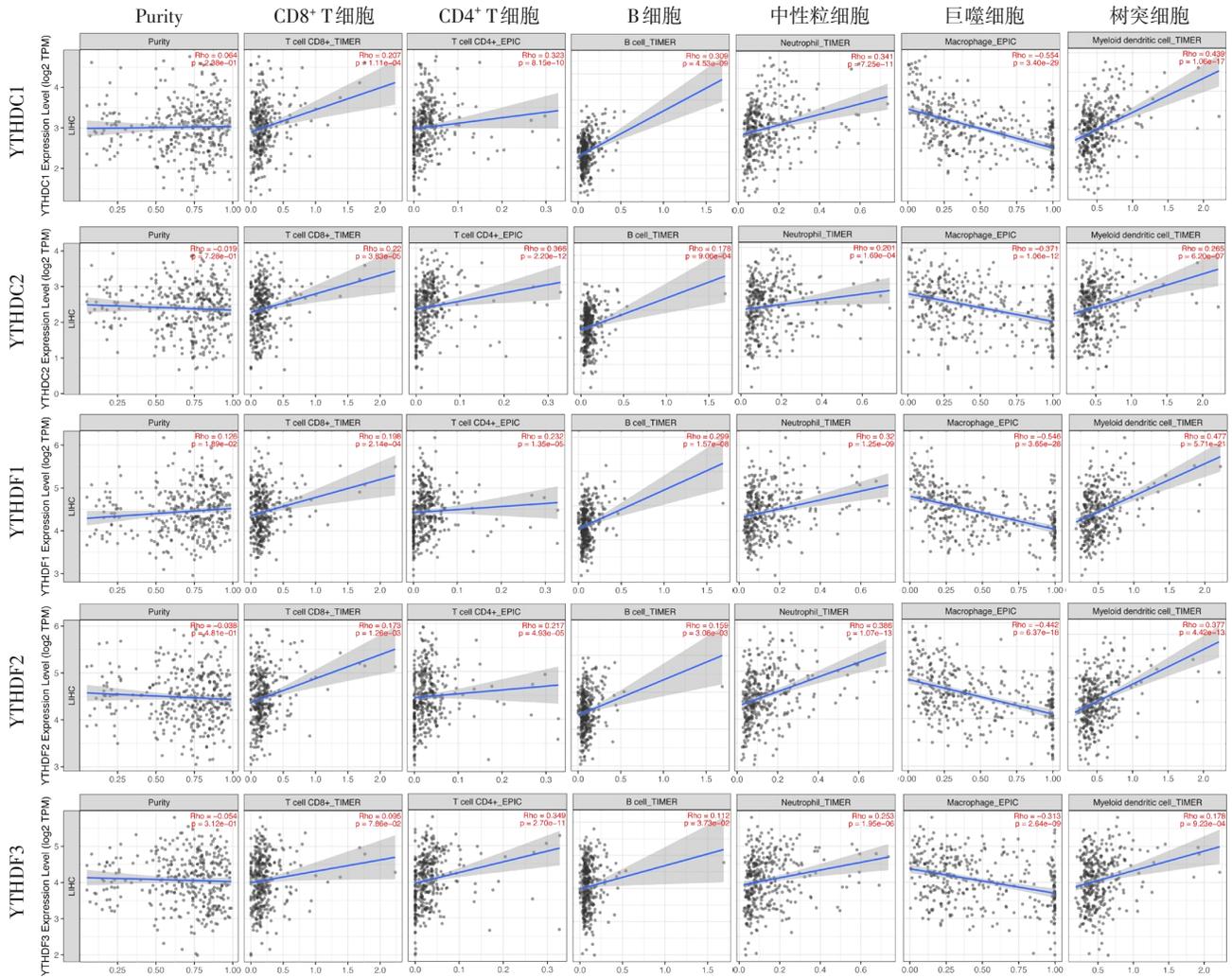


图 6 TIMER 2.0 数据库分析 YTH 基因家族与肿瘤免疫细胞浸润的相关性

Figure 6 The correlation analysis between YTH family expression and immune cell infiltrations using TIMER2.0

### 3 讨论

YTH 基因家族成员作为重要的 m6A 阅读蛋白, 通过与含 m6A 的 mRNA 特异性结合来调控靶 RNA 甲基化<sup>[13-14]</sup>。RNA 甲基化是广泛参与人类各种生物过程的一种重要的转录后修饰过程<sup>[15-16]</sup>。近年来 m6A RNA 甲基化研究不断揭示了其在各类癌症的发生和发展中的促进作用, 继而逐渐成为肿瘤学研究和靶向药物开发的新方向<sup>[17]</sup>。因此 YTH 基因家族在各类肿瘤的机制研究中具有巨大的潜在价值。已有研究<sup>[18]</sup>表明, YTHDF1 是肝细胞癌的致癌基因, 其在肝癌患者中过度表达并且与不良预后相关, 其作用机制可能是通过 Snail 介导 m6A 依赖

性 WNT/ $\beta$ -catenin 通路的激活而实现的。而 YTH 家族的另一个分子 YTHDF2 在肝癌中的作用则表现出矛盾的两面性, 一方面它通过 m6A 依赖性的方式作为致癌基因参与肝癌的进展, 另一方面又被证明其通过 EGFR 和 ERK/MAPK 通路发挥抑癌作用<sup>[19]</sup>。在卵巢癌中, YTHDF1 明显高表达, 并与较差的临床结果相关, YTHDF1 通过促进 EIF3C 的 m6A 修饰翻译在体内和体外加速卵巢癌的生长和转移<sup>[20]</sup>。在肺癌中, YTHDF2 的表达异常升高, 可能通过磷酸戊糖途径诱导的 5-磷酸核糖和 NADPH 机制通路促进肿瘤细胞的增殖和生长<sup>[21]</sup>。而 YTHDF1 则被证明可以促进非小细胞肺癌中癌细胞的增殖, 但是其高表达与更好的预后和化疗敏感性相关, 表明

了YTHDF1在肺癌机制研究中的复杂性<sup>[22]</sup>。以上研究从不同的角度证实了单个YTH家族成员在不同肿瘤中的重要性。

从YTH基因家族的整体角度出发,本研究首次系统分析了肝癌中各YTH家族成员的表达、预后价值、免疫浸润和相关功能。首先初步探索了YTH基因家族在肝癌中的表达谱系差异,发现5个YTH家族成员(YTHDC1、YTHDC2、YTHDF1、YTHDF2和YTHDF3)的表达在肝癌中均显著升高,表明YTH家族分子均有作为肝癌致癌基因的潜力。随后分析了YTH家族分子的预后价值,并分析其预后价值是否与表达趋势相一致,结果显示:只有YTHDF1和YTHDF2的高表达都与较差的OS和RFS显著相关。YTHDC1、YTHDC2、YTHDF3虽有在肝癌中表达较正常肝组织为高,但这种高表达在OS或RFS生存分析中并无意义。以上结果表明YTHDF1和YTHDF2是潜在的肝癌促癌基因,可作为潜在的预后分子和新的治疗靶点,从而改善肝癌患者的生存。后续还需更多的实验和临床研究来进一步探究YTHDF1和YTHDF2发挥促癌作用的具体机制,为其作为潜在的肝癌治疗的新靶点提供更确凿的依据。

YTH家族成员在各类肿瘤(特别是肝癌)中的相关研究结果显示:YTHDC2的表达在肝癌组织中明显增加,并与肿瘤恶性程度呈正相关<sup>[23]</sup>。另一报道则提出YTHDF1在肝癌中高表达,并与较差的临床结局相关<sup>[24]</sup>。此外,有研究<sup>[25]</sup>发现YTHDF2参与METTL3介导的SOCS2转录后沉默,从而在肝癌中发挥促癌作用。上述其他各团队的研究结论与本课题的结论相一致。但也有文献<sup>[26]</sup>提出了YTHDC2作为肝癌抑癌基因的相反结论,意味着YTHDC2参与调控肝癌机制的复杂性和异质性。YTH家族分子也参与了很多其他类型癌症的进展,例如YTHDC2可以通过m6A修饰促进肺癌细胞中6PGD mRNA的翻译。YTHDC2通过缺氧/HIF-1 $\alpha$ /Twist1信号通路在结直肠癌转移中发挥促癌<sup>[27]</sup>。因此,YTH基因家族(特别是YTHDF1、YTHDF2)在肝癌中的作用机制值得进一步深入的探索。

本研究通过对筛选的肝癌中与YTH家族相关的基因进行功能和通路富集分析,进一步拓宽了我们对YTH家族在肝癌发生发展过程中作用的认识。YTH家族的主要功能指向代谢及生物合成及分解功能的调节,尤其是激素代谢、固醇类代谢、

脂代谢、药物分解代谢等,而肝脏是人体最重要的代谢器官,上述分析结果提示:YTH家族的表达异常可能通过代谢相关通路的改变参与肝癌进程。另外,近年来很多报道发现m6A甲基化在肿瘤免疫中发挥着重要的作用。肿瘤中免疫细胞浸润谱可以作为新的生物标志物,从而有效改善多种癌症的诊断和预后<sup>[28-29]</sup>。本研究发现:在肝癌中多数YTH家族成员的表达与CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、B细胞、中性粒细胞以及树突细胞的浸润呈显著正相关,与巨噬细胞浸润呈显著负相关。据文献<sup>[30]</sup>报道:CD4<sup>+</sup>T细胞、CD8<sup>+</sup>T细胞、树突细胞通常被认为通过免疫反应抑制癌症进展,但各种免疫逃避机制可能导致上述免疫细胞虽然能够大量浸润入肿瘤,却无法发挥免疫抗癌功能,反而通过正反馈机制进一步加剧了免疫细胞的浸润。上述研究结论部分解释了本研究的发现,提示YTH家族成员(尤其是YTHDF1、YTHDF2)的异常表达可能通过某种特定机制改变肝癌中免疫细胞浸润的构成比,从而影响临床结果和免疫治疗的疗效。本研究后续拟通过体外及体内实验进一步探究YTHDF1和YTHDF2在肝癌免疫调节中所发挥的具体作用,为临床肝癌患者新治疗方案的发现提供更多的理论依据。

综上所述,本研究发现YTH基因家族在肝癌中异常高表达,YTH家族成员(尤其是YTHDF1、YTHDF2)是潜在的预后标志物和新的治疗靶点,进一步的深入研究将促使更多肝癌患者的生存受益。

#### 参考文献

- [1] 邹添添,覃伟,朱迎,等. 肝癌免疫微环境与免疫治疗:研究进展与发展趋势[J]. 中国普通外科杂志, 2020, 29(7):785-797. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.  
Zou TT, Qin W, Zhu Y, et al. Immune microenvironment and immunotherapy in hepatocellular carcinoma: research progress and development directions[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 29(7):785-797. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- [2] 尹一峰,胡启辉,杜毅超,等. 细胞外基质在肝细胞性肝癌发生发展过程中的作用[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(1):91-97. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.011.  
Yin YF, Hu QH, Du YC, et al. Role of extracellular matrix in the occurrence and development of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2021, 30(1): 91-97. doi:

- 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.01.011.
- [3] 裴雨晴, 崔巍. m6A RNA 甲基化在肿瘤中的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(7): 556-560. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.07.017.
- Pei YQ, Cui W. Role of m6A methylation in tumors[J]. National Medical Journal of China, 2020, 100(7): 556-560. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2020.07.017.
- [4] 宋海飞, 余诗俊, 高勇. m6A 甲基化在多种消化道肿瘤中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(20): 154-157. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.20.032.
- Song HF, Yu SJ, Gao Y. Role of m6A methylation in digestive system tumors[J]. Journal of Modern Oncology, 2020, 28(20): 154-157. doi: 10.3969/j.issn.1672-4992.2020.20.032.
- [5] Zhang C, Samanta D, Lu H, et al. Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF-dependent and ALKBH5-mediated m<sup>6</sup>A-demethylation of NANOG mRNA[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(14): E2047-2056. doi: 10.1073/pnas.1602883113.
- [6] He JJ, Li Z, Rong ZX, et al. m6A Reader YTHDC2 Promotes Radiotherapy Resistance of Nasopharyngeal Carcinoma via Activating IGF1R/AKT/S6 Signaling Axis[J]. Front Oncol, 2020, 10:1166. doi: 10.3389/fonc.2020.01166.
- [7] Chandrashekar DS, Bachel B, Balasubramanya SAH, et al. UALCAN: A Portal for Facilitating Tumor Subgroup Gene Expression and Survival Analyses[J]. Neoplasia, 2017, 19(8): 649-658. doi: 10.1016/j.neo.2017.05.002.
- [8] Tang Z, Kang B, Li C, et al. GEPIA2: an enhanced web server for large-scale expression profiling and interactive analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1):W556-560. doi: 10.1093/nar/gkz430.
- [9] Li J, Hu K, He D, et al. Prognostic Value of PLXND1 and TGF- $\beta$ 1 Coexpression and Its Correlation With Immune Infiltrates in Hepatocellular Carcinoma[J]. Front Oncol, 2020, 10: 604131. doi: 10.3389/fonc.2020.604131.
- [10] Gao J, Aksoy BA, Dogrusoz U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioPortal[J]. Sci Signal, 2013, 6(269):p11. doi: 10.1126/scisignal.2004088.
- [11] Liao Y, Wang J, Jaehnig EJ, et al. WebGestalt 2019: gene set analysis toolkit with revamped UIs and APIs[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(W1):W199-205. doi: 10.1093/nar/gkz401.
- [12] Li T, Fu J, Zeng Z, et al. TIMER2.0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(W1): W509-W514. doi: 10.1093/nar/gkaa07.
- [13] Shi R, Ying S, Li Y, et al. Linking the YTH domain to cancer: the importance of YTH family proteins in epigenetics[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(4):346. doi: 10.1038/s41419-021-03625-8.
- [14] Dai XY, Shi L, Li Z, et al. Main N6-Methyladenosine Readers: YTH Family Proteins in Cancers[J]. Front Oncol, 2021, 11:635329. doi: 10.3389/fonc.2021.635329.
- [15] Roundtree IA, Evans ME, Pan T, et al. Dynamic RNA Modifications in Gene Expression Regulation[J]. Cell, 2017, 169(7):1187-1200. doi: 10.1016/j.cell.2017.05.045.
- [16] Song P, Tayier S, Cai Z, et al. RNA methylation in mammalian development and cancer[J]. Cell Biol Toxicol, 2021. doi: 10.1007/s10565-021-09627-8. Online ahead of print.
- [17] Sun T, Wu R, Ming L. The role of m6A RNA methylation in cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112:108613. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108613.
- [18] Liu X, Qin J, Gao T, et al. YTHDF1 Facilitates the Progression of Hepatocellular Carcinoma by Promoting FZD5 mRNA Translation in an m6A-Dependent Manner[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 22:750-765. doi: 10.1016/j.omtn.2020.09.036.
- [19] Zhang C, Huang S, Zhuang H, et al. YTHDF2 promotes the liver cancer stem cell phenotype and cancer metastasis by regulating OCT4 expression via m6A RNA methylation[J]. Oncogene, 2020, 39(23):4507-4518. doi: 10.1038/s41388-020-1303-7.
- [20] Liu T, Wei Q, Jin J, et al. The m6A reader YTHDF1 promotes ovarian cancer progression via augmenting EIF3C translation[J]. Nucleic Acids Res, 2020, 48(7): 3816-3831. doi: 10.1093/nar/gkaa048.
- [21] Sheng H, Li Z, Su S, et al. YTH domain family 2 promotes lung cancer cell growth by facilitating 6-phosphogluconate dehydrogenase mRNA translation[J]. Carcinogenesis, 2020, 41(5): 541-550. doi: 10.1093/carcin/bgz152.
- [22] Shi Y, Fan S, Wu M, et al. YTHDF1 links hypoxia adaptation and non-small cell lung cancer progression[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):4892. doi: 10.1038/s41467-019-12801-6.
- [23] Yang Z, Li J, Feng G, et al. MicroRNA-145 Modulates N6-Methyladenosine Levels by Targeting the 3'-Untranslated mRNA Region of the N6-Methyladenosine Binding YTH Domain Family 2 Protein[J]. J Biol Chem, 2017, 292(9):3614-3623. doi: 10.1074/jbc.M116.749689.
- [24] Zhao X, Chen Y, Mao Q, et al. Overexpression of YTHDF1 is associated with poor prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2018, 21(4):859-868. doi: 10.3233/cbm-170791.
- [25] 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.
- [26] Zhong L, Liao D, Zhang M, et al. YTHDF2 suppresses cell proliferation and growth via destabilizing the EGFR mRNA in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Lett, 2019, 442:252-261. doi:

- 10.1016/j.canlet.2018.11.006.
- [27] Tanabe A, Tanikawa K, Tsunetomi M, et al. RNA helicase YTHDC2 promotes cancer metastasis via the enhancement of the efficiency by which HIF-1 $\alpha$  mRNA is translated[J]. *Cancer Lett*, 2016, 376(1):34–42. doi: 10.1016/j.canlet.2016.02.022.
- [28] Zhou R, Zhang J, Zeng D, et al. Immune cell infiltration as a biomarker for the diagnosis and prognosis of stage I–III colon cancer[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2019, 68(3):433–442. doi: 10.1007/s00262-018-2289-7.
- [29] Alsaffar RM, Ali S, Rashid S, et al. Immunomodulation: An immune regulatory mechanism in carcinoma therapeutics[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107984. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107984.
- [30] Wang Y, Dong J, Quan Q, et al. Immune Cell Infiltration of the Primary Tumor Microenvironment Predicted the Treatment Outcome of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Patients[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 581051. doi: 10.3389/fonc.2020.581051.

( 本文编辑 宋涛 )

**本文引用格式:**胡宽,姚磊,李娟妮. YTH基因家族在肝癌中的表达和预后价值[J]. 中国普通外科杂志, 2021, 30(7):836–846. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.010

**Cite this article as:**Hu K, Yao L, Li JN. Expressions of YTH family members in hepatocellular carcinoma and their prognostic values[J]. *Chin J Gen Surg*, 2021, 30(7): 836–846. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.010

## 欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊[ISSN 1005-6947 (Print) /ISSN 2096-9252 (Online) /CN 43-1213/R], 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由国家教育部主管, 中南大学主办, 中南大学湘雅医院承办。主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴孟超、吴咸中、汪忠镐、郑树森、黄洁夫、黎介寿、赵玉沛、夏家辉、夏穗生等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘 (CA), 俄罗斯文摘 (AJ), 日本科学技术振兴集团 (中国) 数据库 (JSTChina), 中国科学引文数据库 (CSCD), 中文核心期刊 (中文核心期刊要目总览), 中国科技论文与引文数据库 (中国科技论文统计源期刊), 中国核心学术期刊 (RCCSE), 中国学术期刊综合评价数据库, 中国期刊网全文数据库 (CNKI), 中文科技期刊数据库, 中文生物医学期刊文献数据库 (CMCC), 万方数据-数字化期刊群, 中国生物医学期刊光盘版等, 期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 继2017年10月获“第4届中国精品科技期刊”之后, 2020年12月再次入选“第5届中国精品科技期刊”, 并被评为“2020年度中国高校百佳科技期刊”, 标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本 (A4幅面), 每期120页, 每月25日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价30.0元/册, 全年360元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路87号 (湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话(传真): 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: [pw84327400@vip.126.com](mailto:pw84327400@vip.126.com)

中国普通外科杂志编辑部