

. 综 述 .

m6A 修饰在胶质瘤中作用的研究进展

孙 杰 胡 涛

【摘要】胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,即使采用综合治疗方案(手术联合术后放/化疗),效果仍不理想,预后很差。所以,了解胶质瘤的病理生理机制极为重要。N6-甲基腺嘌呤(m6A)修饰是RNA修饰中最常见的RNA转录后修饰方式,几乎在所有的生物过程中起重要作用。m6A是中枢神经系统中高丰度的重要转录组标记,在神经系统发育中起至关重要的作用。近年来,研究表明m6A修饰与胶质瘤特别是胶质母细胞瘤的发生、发展有关,但是目前关于m6A修饰在胶质瘤中的作用研究还处于起步阶段。本文就m6A修饰在胶质瘤发生、发展的作用以及在治疗、预后评估中的价值的研究进展进行综述。

【关键词】胶质瘤;N6-甲基腺嘌呤(m6A)修饰;发病机制;预后

【文章编号】1009-153X(2024)05-0304-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 739.41

Research progress on the role of m6A modification in glioma

SUNJie¹, HU Tao². 1. The Fifth Clinical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Department of Neurosurgery, Affiliated People's Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

【Abstract】Glioma is the most common malignant tumor in the central nervous system, and even with combined treatment regimens (surgery followed by postoperative radiation/chemotherapy), the outcomes are not satisfactory, with poor prognosis. Therefore, understanding the pathophysiological mechanisms of glioma is of great importance. N6-methyladenosine (m6A) modification is the most common form of RNA post-transcriptional modification, playing an important role in virtually all biological processes. m6A is a highly abundant important transcriptomic marker in the central nervous system and plays a crucial role in neural development. Recent studies have shown that m6A modification is associated with the occurrence and development of glioma, especially glioblastoma, but research on the role of m6A modification in glioma is still in the starting stage. This review summarizes the advances in the role of m6A modification in the occurrence, development, treatment, and prognosis assessment of glioma.

【Key words】Glioma; N6-methyladenosine (m6A) modification; Pathogenesis; Prognosis

胶质瘤是中枢神经系统最常见的恶性肿瘤,即使采用综合治疗方案(手术联合术后放/化疗),效果仍不理想,预后很差。所以,了解胶质瘤的病理生理机制极为重要。N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)修饰是RNA修饰中最常见的RNA转录后修饰,广泛存在于mRNA或非编码RNA中,几乎在所有的生物过程中起重要作用。m6A是中枢神经系统中高丰度的重要转录组标记,在神经系统发育中起至关重要的作用。研究证明,m6A修饰在白血病、肺癌、鼻咽癌等发病过程中起重要作用,但是目前关于m6A修饰在胶质瘤中的作用研究还是处于起步阶段。本文就m6A修饰在胶质瘤发生、发展的作用以及在治疗、预后评估中的价值的研究进展进行综述,为胶质瘤的早期治疗和预后分析

提供参考。

1 m6A修饰概述

m6A是RNA腺嘌呤(A)上第6位N原子的甲基,主要影响mRNA的稳定性、翻译效率、可变剪切和定位等。长链非编码RNA及微小RNA等非编码RNA也存在m6A位点^[1]。m6A修饰有m6A甲基转移酶、m6A脱甲基化酶和m6A特异性结合蛋白三种调节方式。甲基转移酶包括甲基转移酶样3/14(methyltransferase like 3/14, METTL3/14)、甲基转移酶复合物Wilms肿瘤蛋白1相关蛋白(Wilms tumor 1-associated protein, WTAP)。METTL3是催化亚单位,METTL14是促进RNA结合的必需成分。脱甲基酶由AlkB同源蛋白5(AlkB homolog 5, ALKBH5)和脂肪含量和肥胖相关蛋白(fat mass and obesity associated proteins, FTO)组成。m6A特异性结合蛋白包括YTH结构域m6ARNA结合蛋白(YTH N6-methyladenosine RNA binding protein, YTHDF)1-3、YTH结构域包含蛋白(YTH domain containing,

YTHDC)1-2^[2]。不同的修饰方式在胶质瘤发生、发展过程中起到的作用不同,就连同一种修饰方式不同的催化酶或结合蛋白起到的作用也不一样。m6A 修饰可能在胶质瘤中起到双重作用,但具体作用过程不清楚。因此,理解 m6A 修饰对于胶质瘤的发病机制、治疗和预后具有重要意义。

2 m6A 修饰与胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭

2.1 m6A 甲基化酶与胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭 METTL3 可以通过多种途径促进胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭,其中最主要是通过 NF-κB 途径,在异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, IDH)突变型胶质瘤中, METTL3 与促进胶质瘤增殖和侵袭关系不大,但是在 IDH 野生型胶质瘤中, METTL3 在 HuR 的帮助下通过 m6A 修饰增强 MALAT1 的稳定性,从而上调 MALAT1 的表达,导致 NF-κB 激活,活化的 NF-κB 通过上调 CD44、波形蛋白和 N-钙粘蛋白的表达来介导 STAT3、CEBPB 和 TAZ 的激活,从而促进胶质瘤的侵袭、血管生成和治疗抵抗^[3]。并且,在 NF-κB 和 MALAT1 之间存在一个受 METTL3 上游调节的调节网络,详细的调节机制目前尚不明确,需要通过研究去发现。神经胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)可以分化为胶质瘤细胞,同时胶质瘤细胞可以去分化形成 GSCs,两种细胞在胶质瘤内达到动态平衡, GSCs 具有自我更新、快速增殖和分化能力,导致胶质瘤细胞增殖、复发和放疗抗性。METTL3 能够调节 GSCs 特性,导致胶质瘤细胞抗损伤能力增加^[3]。VPS25 是 ESCRT 的一个亚基, ESCRT 系统包含五个复合物,称为 ESCRT-0、I、II、III,以及一系列辅助蛋白, ESCRT-II 复合物包含 VPS25、VPS22 和 VPS36 亚基。VPS25 的 m6A 结构域与 METTL3 或 METTL14 导致 VPS25 在胶质瘤细胞中的数量增加,通过直接介导 p21、CDK2 和 cyclin-E 的表达,导致胶质瘤细胞增殖^[4],说明 VPS25 过表达的胶质瘤病人生存期缩短或病死率增加。可是, Tao 等^[5]发现胶质母细胞瘤在上皮间质转化及血管生成拟态过程中,细胞中的 m6A 水平显著下降,下调 METTL3 可通过影响胶质母细胞瘤细胞 MMP2、CDH1、CDH2 和 FN1 的水平,导致胶质母细胞瘤侵袭能力增强。METTL3 综合作用主要还是表现在促进胶质瘤发展。另外两种甲基化酶 METTL14 和 WTAP,目前研究不是很多,未来可以集中研究这两个酶,有可能发现更多的 m6A 甲基化酶。

2.2 m6A 脱甲基酶与胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭

FTO 主要参与肥胖调节的相关过程,是一种 m6A 脱甲基酶。在胶质瘤中, FTO 与 AGO1 和 ILF3 与 miR-145 和 CLIP3 mRNA 形成 FTO/AGO1/ILF3/miR-145 复合物, AGO1 和 ILF3 有可能稳定 RRACH 基序上的 miRNA-mRNA 复合物并募集 FTO,使 m6A 转录物去甲基化,然后更有效地翻译,从而使胶质瘤病人预后更差^[6]。Zhang 等^[7]通过临床标本研究发现 FTO 表达下调与胶质瘤病理级别增加和预后较差呈正相关,机制可能是 FTO 通过调节初级 pri-miR-10a 的 m6A 修饰,然后被 HNRNPA2B1 识别,招募 microRNA 微处理器复合蛋白 DGCR8,并介导 pri-miR-10a 加工。此外, FTO 的转录活性受转录因子 SPI1 的抑制,可被 SPI1 抑制剂 DB2313 特异性破坏。目前, FTO 的作用还有待进一步研究。

ALKBH5 过表达促进胶质瘤母细胞瘤迁移、侵袭。 Tao 等^[5]发现上调 ALKBH5 导致 m6As 水平显著下降,影响胶质母细胞瘤细胞 MMP2、CDH1、CDH2 和 FN1 的表达,促进肿瘤细胞增殖。 ALKBH5 还可导致巨噬细胞 M2 极化,引起胶质瘤恶性程度增加^[8]。除此之外, m6A 去甲基化酶 ALKBH5 还能够通过 FOXM1 新生转录本去甲基化,增强转录因子 FOXM1 的表达,促进 GSCs 的维持、增殖和致癌性^[9]。

2.3 m6A 特异性结合蛋白与胶质瘤细胞增殖、迁移、侵袭 YTHDF2 主要通过 NF-κB 途径促进胶质瘤发生、发展,通过识别 METTL3 介导的 m6A 修饰加速胶质瘤 UBX 结构域蛋白 1 mRNA 降解,导致 NF-κB 激活,促进胶质瘤细胞侵袭、血管生成和治疗抵抗。 YTHDF2 还能够调节 GSCs 的特性,增加胶质瘤细胞抗损伤能力^[10]。此外,有研究报道 YTHDF2 蛋白通过 YTHDF2 与 EGFR/SRC/ERK 信号结合,导致磷酸化,使含有 m6A 结构域的 LXRAα 和 HIVEP2 mRNA 数量减少,降低胶质母细胞瘤胆固醇的稳态,导致胆固醇水平增加,促进胶质瘤细胞侵袭^[11]。 YTHDF1 不仅能够通过影响 GSCs 特性而且还能通过 MSI1 导致胶质瘤细胞增殖速度加快以及迁移能力增加; MSI1 和 YTHDF1 表达上调与胶质瘤病人的生存率降低有关^[12]。

3 m6A 修饰与胶质瘤治疗

3.1 作为治疗靶点 根据 m6A 修饰的三种调节方式在胶质瘤中起到的作用,这个过程中任何一个环节都有可能成为胶质瘤治疗靶点。 Zhang 等^[7]通过癌症基因组数据分析以及体外细胞试验发现 FTO 的转录活性受到转录因子 SPI1 的抑制,这可能会被 SPI1 抑

制剂 DB2313 特异性破坏,用这种抑制剂治疗可恢复内源性 FTO 表达并降低胶质母细胞瘤的肿瘤负荷,提示 FTO 可作为胶质母细胞瘤的治疗靶点。YTH-DC1 通过下调 VPS25 表达影响胶质瘤细胞增殖,可以为胶质瘤治疗提供一个靶点^[4]。METTL3 可以通过调节其直接靶点 NOTCH3、DLL3 和 HES1 来激活 Notch 通路并促进胶质瘤的发生,并且 Notch 通路基因可能作为胶质瘤的潜在治疗靶点^[13]。另外, JMJD1C 在体内和体外均通过 miR-302a/METTL3/SOCS2 轴使 miR-302a 上调,miR-302 结合 METTL3 中的 3'UTR,导致 SOCS2 甲基化,促进 M1 巨噬细胞极化,抑制胶质瘤生长^[14]。这提示 SOCS2 可能是一个靶向治疗点。

3.2 增加放疗敏感性 由于 GSCs 具有自我更新能力,导致胶质瘤容易复发和放疗抵抗,通过 m6A 修饰破坏 GSCs 的特性,可以增加胶质瘤的放疗敏感性。ALKBH5 通过调节同源重组和加快 DNA 损伤后修复增加放疗抵抗,表明 ALKBH5 是一个有吸引力的治疗靶点,可以克服 GSCs 的放疗抗性和侵袭性。降低 GSCs 优先使用的同源重组来抑制 ALKBH5 可能是一种使 GSC 放疗增敏的新方法^[15]。

3.3 替莫唑胺 (temozolomide, TMZ) 耐药 胶质瘤治疗中的一个难点就是 TMZ 耐药,目前关于 TMZ 耐药机制的研究很多,但其具体机制仍不明确。Li 等^[16]进行 ATAC-seq、ChIP-qPCR 和双荧光素酶报告基因分析以及细胞试验,发现 TMZ 抗性胶质母细胞中 METTL3 过表达,形成 m6A 甲基转移酶复合物,提高 TMZ 抗性胶质母细胞的 m6A 水平,然后通过 SOX4/EZH2/METTL3 轴导致胶质瘤细胞耐药, METTL3 和 SOX4 是一个正反馈调节过程,靶向 SOX4 和 EZH2 可以降低胶质瘤细胞耐药性。另外, Li 等^[17]发现 JPX 通过促进胶质母细胞 TMZ 抗性增加,靶向 JPX 可以降低胶质母细胞瘤细胞 TMZ 抗性。Xiao 等^[18]发现 FTO 还可以通过 MYC-miRNA-MX11 途径增加胶质母细胞瘤耐药性,而甲氯芬那酸的乙酯形式可以抑制 FTO,降低胶质母细胞瘤对 TMZ 耐药性。

3.4 治疗监测 m6A 修饰除了在胶质瘤治疗方面作用外,还可以用于在细胞或基于基因的治疗监测。Radoul 等^[19]报道一种新的嵌合磁铁蛋白报告基因:铁蛋白-M6A。铁蛋白作为潜在报告基因,可以在 MRI 中显示,但是检测天然铁蛋白的弛豫度和灵敏度相对较低。电镜结果表明胶质瘤 C6 细胞表达的铁蛋白-M6A 在笼状时通过铁吸收增加显示 r2 弛豫性增强。表达铁蛋白-M6A 的肿瘤异种移植物的

MRI 研究显示,在肿瘤的中央缺氧区域, R2 弛豫率增加。这种增强的松弛性将增加铁蛋白作为报告基因的敏感性,用于在细胞或基于基因的治疗中对细胞递送和分化的非侵入性体内 MRI 监测。

4 m6A 修饰与胶质瘤预后

4.1 m6A 调节因子 m6A 调节因子对胶质瘤发病起到的作用不同,对胶质瘤预后分析也不一样。胶质母细胞瘤预后大多较差,对于低级别胶质瘤病人预后的预测显得更有临床价值。研究显示 m6A 调节因子在低级别胶质瘤病人预后评估中占有重要的作用。Guan 等^[20]在肿瘤数据库中选取了 8 个 m6A 调节因子,从中选取了 2 个调节因子作为胶质瘤预后的分子标志物,包括 IGF2BP2 和 IGF2BP3,其中 IGF2BP2 和 IGF2BP3 表达上调,胶质瘤病人的预后越差。Zheng 等^[21]发现 36 个与低级别胶质瘤预后相关的 m6A 调节因子,但是在不同类型的胶质瘤中差异性表达也不一样。Chai 等^[22]利用肿瘤相关数据库分析确定 7 个 m6A-RNA 调节因子,并且明确这 7 个调节因子与胶质瘤预后的关系,可以作为胶质瘤预后的独立预测因素。神经调节蛋白家族蛋白主要参与 m6A RNA 修饰,能够调节 GSCs 特性,也能够独立预测低级别胶质瘤预后^[23]。这些研究表明 m6A 调节因子可以作为胶质瘤预后的预测指标,有些调节因子与胶质瘤预后的关系已经明确,但是大部分的调节因子尚不明确,有待进一步研究。

4.2 m6A 相关基因 Bai 等^[24]通过分析 172 例肿瘤基因数据,鉴定了具有预后意义的 5 个 m6A 调控基因,包括 HNRNPC, IGF2BP2, IGF2BP3, LRPPRC 和 YTHDF2。这些调控基因可以将低级别胶质瘤分为高风险和低风险组,对于预测低级别胶质瘤预后有良好的价值,并且可以预测免疫疗法疗效。

4.3 m6A 相关 lncRNA Chen 等^[25]从肿瘤数据库中筛选 566 个与 m6A 相关的胶质瘤中的长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA),利用 RT-PCR 技术确定 4 个 m6A 相关 lncRNA (CRNDE、LINCTAM34a 和 CARD8-AS1),通过体外实验研究表明 CRNDE、LINCTAM34a 是胶质瘤的危险因素, LINC00641 导致胶质瘤生长缓慢甚至停滞, CARD8-AS1 目前尚不明确;通过检测 m6A 相关 lncRNA 可以初步了解胶质瘤的级别,可以有效的预测肿瘤预后。另外, Nguyen 等^[26]运用 WGCNA、iWGCNA 和 oCEM 三个共表达工具,发现 13 个 m6A 相关 lncRNA,其中 ELOA-AS1、HOXB-AS1 和 FLG-AS1。

FLG-AS1 的较低表达和 ELOA-AS1 和 HOXB-AS1 的较高表达与较短的生存期显著相关。这提示检测低级别胶质瘤相关 m6A 相关 lncRNA 可以早期识别低级别胶质瘤并且预测预后。

5 总结与展望

m6A 修饰在鼻咽癌、肺癌、白血病中的研究较多,而且机制已经比较明确。研究表明,m6A 修饰在胶质瘤形成过程中也起到一定作用,有些修饰方式已经明确可以导致胶质瘤细胞增殖、侵袭能力增强,如 METTL3、ALKBH5;而有的修饰方式作用不明确,需要进一步研究。目前,关于 m6A 修饰如何精确调控上游基因表达、靶向 m6A 修饰过程药物以及药物如何通过血脑屏障的研究很少。只有充分了解 m6A 修饰在胶质瘤中的作用机制,才能为胶质瘤的治疗及临床预后提供新的见解。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:孙杰负责查阅文献、撰写论文及修改论文;胡涛参与修改论文及最后定稿。

【参考文献】

[1] MEYER KD, SALETORE Y, ZUMBO P, *et al.* Comprehensive analysis of mRNA methylation reveals enrichment in 3' UTRs and near stop codons [J]. *Cell*, 2012, 149(7): 1635-1646.

[2] WANG J, SHA Y, SUN T. m6A modifications play crucial roles in glial cell development and brain tumorigenesis [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 611660.

[3] CHANG YZ, CHAI RC, PANG B, *et al.* METTL3 enhances the stability of MALAT1 with the assistance of HuR via m6A modification and activates NF-κB to promote the malignant progression of IDH-wildtype glioma [J]. *Cancer Lett*, 2021, 511: 36-46.

[4] ZHU X, YANG H, ZHANG M, *et al.* YTHDC1-mediated VPS25 regulates cell cycle by targeting JAK-STAT signaling in human glioma cells [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1): 645.

[5] TAO M, LI X, HE L, *et al.* Decreased RNA m6A methylation enhances the process of the epithelial mesenchymal transition and vasculogenic mimicry in glioblastoma [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12(2): 893-906.

[6] ZEECKI JP, KARAMBIZI D, FAJARDO JE, *et al.* miRNA-mediated loss of m6A increases nascent translation in glioblastoma [J]. *PLoS Genet*, 2021, 17(3): e1009086.

[7] ZHANG S, ZHAO S, QI Y, *et al.* SPI1-induced downregulation of

FTO promotes GBM progression by regulating pri-miR-10a processing in an m6A-dependent manner [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 27: 699-717.

[8] WEI C, WANG B, PENG D, *et al.* Pan-cancer analysis shows that alkbh5 is a potential prognostic and immunotherapeutic biomarker for multiple cancer types including gliomas [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 849592.

[9] LI L, ZHOU M, CHEN B, *et al.* ALKBH5 promotes cadmium-induced transformation of human bronchial epithelial cells by regulating PTEN expression in an m6A-dependent manner [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2021, 224: 112686.

[10] CHAI RC, CHANG YZ, CHANG X, *et al.* YTHDF2 facilitates UBXN1 mRNA decay by recognizing METTL3-mediated m6A modification to activate NF-κB and promote the malignant progression of glioma [J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 109.

[11] FANG R, CHEN X, ZHANG S, *et al.* EGFR/SRC/ERK-stabilized YTHDF2 promotes cholesterol dysregulation and invasive growth of glioblastoma [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 177.

[12] YARMISHYN AA, YANG YP, LU KH, *et al.* Musashi-1 promotes cancer stem cell properties of glioblastoma cells via upregulation of YTHDF1 [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20(1): 597.

[13] CONG P, WU T, HUANG X, *et al.* Identification of the role and clinical prognostic value of target genes of m6a rna methylation regulators in glioma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 709022.

[14] ZHONG C, TAO B, YANG F, *et al.* Histone demethylase JMJD1C promotes the polarization of M1 macrophages to prevent glioma by upregulating miR-302a [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(9): e424.

[15] KOWALSKI-CHAUVEL A, LACORE MG, Arnauduc F, *et al.* The m6A RNA demethylase ALKBH5 promotes radioresistance and invasion capability of glioma stem cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 13(1): 40.

[16] LI F, CHEN S, YU J, *et al.* Interplay of m6A and histone modifications contributes to temozolomide resistance in glioblastoma [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(9): e553.

[17] LI XD, WANG MJ, ZHENG JL, *et al.* Long noncoding RNA just proximal to X-inactive specific transcript facilitates aerobic glycolysis and temozolomide chemoresistance by promoting stability of PDK1 mRNA in an m6A-dependent manner in glioblastoma multiforme cells [J]. *Cancer Sci*, 2021, 112(11): 4543-4552.

[18] XIAO L, LI X, MU Z, *et al.* FTO inhibition enhances the antitumor effect of temozolomide by targeting MYC-miR-155/23a cluster-MXI1 feedback circuit in glioma [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(18): 3945-3958.

[24] VALASTYAN S, WEINBERG RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms [J]. Cell, 2011, 147(2): 275–292.

[25] MAHECHA AM, WANG H. The influence of vascular endothelial growth factor- α and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer [J]. Onco Targets Ther, 2017, 10: 4617–4624.

[26] GUO JZ, JI HM, ZHANG GL, *et al.* Experimental study on antian-giogenesis effect of β -Elemene in glioma grafted rabbit cornea model [J]. China J Modern Med, 2014, 24(14): 38–41.
郭建忠, 吉宏明, 张刚利, 等. β -榄香烯抑制胶质瘤兔角膜移植模型血管生成的实验研究[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(14): 38–41.

[27] LI YF, LI MJ, LIAN XY, *et al.* Effect of the combination of elemene and VEGF polyclonal antibodies on the proliferation of rat gliomas [J]. Heilongjiang Med Pharm, 2015, 38(6): 99–100.
李英夫, 李明军, 廉晓宇, 等. β -榄香烯和 VEGF 多克隆抗体联合应用对大鼠脑胶质瘤增殖的影响[J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(6): 99–100.

[28] ZHU T, LI X, LUO L, *et al.* Reversion of malignant phenotypes of human glioblastoma cells by beta-elemene through beta-catenin-mediated regulation of stemness-, differentiation- and epithelial-to-mesenchymal transition-related molecules [J]. J Transl Med, 2015, 13: 356.

[29] YU X, XU M, LI N, *et al.* Beta-elemene inhibits tumor-promoting effect of M2 macrophages in lung cancer [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2017, 490(2): 514–520.

[30] MA C, ZHOU W, YAN Z, *et al.* Beta-elemene treatment of glioblastoma: a single-center retrospective study [J]. Onco Targets Ther, 2016, 9: 7521–7526.

[31] ZHANG X, CHEN Y, YAO J, *et al.* Beta-elemene combined with temozolomide in treatment of brain glioma [J]. Biochem Biophys Rep, 2021, 28: 101144.

[32] MU L, WANG T, CHEN Y, *et al.* Beta-elemene enhances the efficacy of gefitinib on glioblastoma multiforme cells through the inhibition of the EGFR signaling pathway [J]. Int J Oncol, 2016, 49(4): 1427–1436.

[33] WANG H, MU X, HE H, *et al.* Cancer radiosensitizers [J]. Trends Pharmacol Sci, 2018, 39(1): 24–48.

[34] LIU S, ZHOU L, ZHAO Y, *et al.* Beta-elemene enhances both radiosensitivity and chemosensitivity of glioblastoma cells through the inhibition of the ATM signaling pathway [J]. Oncol Rep, 2015, 34(2): 943–951.

[35] ZOU K, LI Z, ZHANG Y, *et al.* Beta-elemene enhances radiosensitivity in non-small-cell lung cancer by inhibiting epithelial-mesenchymal transition and cancer stem cell traits via Prx-1/NF- κ B/iNOS signaling pathway [J]. Aging (Albany NY), 2020, 13(2): 2575–2592.

[36] SINGH SS, VATS S, CHIA AY, *et al.* Dual role of autophagy in hallmarks of cancer [J]. Oncogene, 2018, 37(9): 1142–1158.

[37] GUAN C, LIU W, YUE Y, *et al.* Inhibitory effect of beta-elemene on human breast cancer cells [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(7): 3948–3956.

[38] WANG GY, ZHANG L, GENG YD, *et al.* Beta-elemene induces apoptosis and autophagy in colorectal cancer cells through regulating the ROS/AMPK/mTOR pathway [J]. Chin J Nat Med, 2022, 20(1): 9–21.

(2022-05-26 收稿, 2024-04-10 修回)



(上接第 307 页)

[19] RADOUL M, LEWIN L, COHEN B, *et al.* Genetic manipulation of iron biomineralization enhances MR relaxivity in a ferritin-M6A chimeric complex [J]. Sci Rep, 2016, 6: 26550.

[20] GUAN S, HE Y, SU Y, *et al.* A risk signature consisting of eight m6a methylation regulators predicts the prognosis of glioma [J]. Cell Mol Neurobiol, 2022, 42(8): 2733–2743.

[21] ZHENG J, WANG X, QIU Y, *et al.* Identification of critical m6A RNA methylation regulators with prognostic value in lower-grade glioma [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9959212.

[22] CHAI RC, WU F, WANG QX, *et al.* m6A RNA methylation regulators contribute to malignant progression and have clinical prognostic impact in gliomas [J]. Aging (Albany NY), 2019, 11(4): 1204–1225.

[23] ZHAO WJ, OU GY, LIN WW. Integrative analysis of neuregulin family members-related tumor microenvironment for predicting the prognosis in gliomas [J]. Front Immunol, 2021, 12: 682415.

[24] BAI Z, WANG X, ZHANG Z. Establishment and validation of a 5 m6A RNA methylation regulatory gene prognostic model in low-grade glioma [J]. Front Genet, 2022, 13: 655169.

[25] CHEN Y, GUO Y, LI S, *et al.* Identification of N6-methyladenosine-related lncRNAs as a prognostic signature in glioma [J]. Front Oncol, 2022, 12: 789283.

[26] NGUYEN QH, NGUYEN T, LE DH. Identification and validation of a novel three hub long noncoding RNAs with m6A modification signature in low-grade gliomas [J]. Front Mol Biosci, 2022, 9: 801931.

(2022-05-04 收稿, 2024-01-12 修回)