·论著·

FTO介导*XBP1* mRNA m^{6}A去甲基化修饰促进肝细胞癌Hep G2细胞迁移及侵袭

孙智文[1],李卫[2],卢先州[2]
(1. 衡阳市中心医院血管介入科,湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学衡阳医学院附属南华医院肝胆外科,湖南 衡阳 421002)

摘要 目的 探讨脂肪量和肥胖相关蛋白(FTO)介导X-框结合蛋白1(*XBP1*)mRNA N6甲基腺苷(m^{6}A)去甲基化修饰对肝细胞癌细胞迁移及侵袭的影响。**方法** 以人肝细胞癌细胞系Hep G2为研究对象,将FTO过表达(oe-FTO)及其阴性对照(Vector)质粒和XBP1 siRNA干扰质粒(si-XBP1)及其阴性对照(si-NC)质粒转染至Hep G2细胞中,再采用FTO去甲基化酶抑制剂FB23-2干预细胞。用CCK-8法检测细胞增殖活性; Transwell实验检测细胞侵袭及迁移能力; 甲基化RNA免疫共沉淀法检测细胞中*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平; 实时定量PCR检测细胞中*XBP1*和*FTO* mRNA表达水平; Western blotting检测细胞中XBP1和FTO蛋白表达水平; 放线菌素D实验检测细胞*XBP1* mRNA半衰期。**结果** 过表达FTO可促进Hep G2细胞增殖活性及侵袭和迁移能力,同时降低细胞中*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平,提高细胞中*XBP1* mRNA和蛋白表达水平,延长*XBP1* mRNA半衰期(P均<0.05); 然而,沉默*XBP1*或FB23-2干预均可逆转FTO对Hep G2细胞迁移和侵袭的促进作用。**结论** 过表达FTO通过介导*XBP1* mRNA m^{6}A去甲基化修饰,增强*XBP1* mRNA稳定性,促进肝细胞癌细胞迁移及侵袭。

关键词 肝细胞癌; 脂肪量和肥胖相关蛋白; X-框结合蛋白1; m^{6}A甲基化; 迁移; 侵袭
中图分类号 R735.7 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)06-0527-07
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260605.1332.014
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.06.009

FTO-mediated m^{6}A demethylation of *XBP1* mRNA promotes migration and invasion of Hep G2 hepatocellular carcinoma cells

SUN Zhiwen[1], LI Wei[2], LU Xianzhou[2]
(1. Department of Vascular Intervention, Hengyang Central Hospital, Hengyang 421001, China; 2. Hepatobiliary Surgery, The Affiliated Nanhua Hospital, Hengyang Medical School, University of South China, Hengyang 421002, China)

Abstract Objective To examine how fat mass and obesity-associated protein (FTO) -mediated N6 methyladenosine (m^{6}A) demethylation of X-box binding protein 1 (*XBP1*) mRNA influences the migration and invasion of hepatocellular carcinoma (HCC) cells. **Methods** The HCC cell line Hep G2 was used. Hep G2 cells were transfected with an FTO overexpression plasmid (oe-FTO) or its negative control (Vector), and with XBP1-targeting siRNA or a non-targeting control (si-NC). The FTO demethylase inhibitor FB23-2 was then applied to assess the effect of FTO inhibition. Cell proliferation was measured using the CCK-8 assay, and migration and invasion were evaluated using Transwell assays. *XBP1* mRNA m^{6}A methylation levels were quantified by methylated RNA immunoprecipitation. Protein expression of XBP1 and FTO was assessed using Western blotting, and mRNA expression using quantitative real-time polymerase chain reaction. *XBP1* mRNA stability was evaluated using actinomycin D assays. **Results** FTO overexpression significantly promoted the proliferation, invasion, and migration of Hep G2 cells, reduced *XBP1* mRNA m^{6}A methylation, increased *XBP1* mRNA and protein expression, and prolonged the half-life of *XBP1* mRNA (all $P < 0.05$). Silencing XBP1 or inhibiting FTO with FB23-2 reversed the promoting effects of FTO on Hep G2 cell migration and invasion. **Conclusion** FTO overexpression enhances *XBP1* mRNA stability by mediating its m^{6}A demethy-lation, thereby promoting the migration and invasion of HCC cells.

Keywords hepatocellular carcinoma; fat mass and obesity-associated protein; X-box binding protein 1; m^{6}A methylation; migration; invasion

基金项目:湖南省自然科学基金(2024JJ7465);湖南省教育厅重点项目(23A0348);湖南省卫生健康委重点指导项目(202104010743);湖南省科技厅重点研发项目(2020SKC2009)
作者简介:孙智文(1979-),男,副主任医师,本科.
通信作者:李卫,E-mail:liweiping0734@126.com
收稿日期:2025-03-13
网络出版时间:2026-06-08 11:43:41

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是原发性肝恶性肿瘤中最常见的类型，复发率和转移率高，且发病率呈快速增长趋势[1]。除了传统的手术切除外，局部放疗、化疗、免疫治疗和分子靶向治疗均可在一定程度上延长HCC患者的生存期，但存在一定的耐药性。因此，寻找新的治疗靶点对提高HCC治疗效果有重大意义。转移是HCC最关键的恶性特征，从侵袭性表型的形成到循环肿瘤细胞的产生和转移定植涉及多个基因和信号通路[2]。X–框结合蛋白1（X-box binding protein 1，XBP1）是一种调控细胞稳态的内质网应激相关蛋白，已被鉴定为多种恶性肿瘤的生存因子。研究[3]发现，XBP1过表达可促进HCC细胞的上皮–间质转化和远处转移，且其高表达与HCC患者不良预后密切相关。LIANG等[4]研究显示，XBP1是去甲基化蛋白AlkB同源蛋白5（AlkB homolog 5，ALKBH5）的下游靶标，ALKBH5可通过N6甲基腺苷（N6 methyladenosine，m^6A）去甲基化修饰调控XBP1表达以促进非小细胞肺癌发展。脂肪量和肥胖相关蛋白（fat mass and obesity-associated protein，FTO）是一种m^6A修饰的去甲基化酶，在HCC组织和细胞中过表达，可通过调节丙酮酸激酶（pyruvate kinase，PKM2）的去甲基化水平上调PKM2表达进而促进肿瘤发生[5]。然而，FTO是否通过介导*XBP1* mRNA m^6A去甲基化修饰在HCC中发挥作用，目前尚不明确。因此，本研究以人HCC细胞系Hep G2为研究对象，观察FTO对*XBP1* mRNA m^6A去甲基化修饰的调控作用及其对Hep G2细胞迁移及侵袭的影响，旨在为预防HCC的远处转移提供新的思路。

1　材料与方法

1.1　材料和仪器

人正常肝细胞系THLE-2和人肝细胞癌细胞系SNU-398、Hep G2、MHCC97-H、HuH-7购自中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库；FTO过表达（oe-FTO）及其阴性对照（Vector）质粒、XBP1 siRNA干扰（si-XBP1）质粒及其阴性对照（si-NC）质粒和LipoFiter 3.0高效转染试剂购自上海汉恒生物科技有限公司；FTO去甲基化酶抑制剂FB23-2购自美国MCE公司；CCK-8试剂盒、放线菌素D购自上海碧云天生物技术股份有限公司；XBP1、FTO、GAPDH抗体购自美国CST公司；甲基化RNA免疫共沉淀试剂盒购自广州锐博生物科技有限公司；DM IL LED型倒置显微镜购自德国徕卡公司；CFX96 Touch型实时定量PCR仪、GelDoc Go型凝胶成像仪购自美国Bio-Rad公司。

1.2　细胞培养

使用含10%胎牛血清的BEGM完全培养基培养THLE-2细胞，RPMI 1640完全培养基培养SNU-398细胞，DMEM完全培养基培养HuH-7、MHCC97-H细胞，MEM完全培养基培养Hep G2细胞，均置于37 ℃、5% CO_2的培养箱中，按照1 ∶ 2或1 ∶ 3的比例3 d传代1次。

1.3　细胞转染及分组处理

使用LipoFiter 3.0高效转染试剂将oe-FTO、Vector和si-XBP1、si-NC质粒分别或共转染至Hep G2细胞中，记为Vector组、oe-FTO组、oe-FTO+si-NC组和oe-FTO+si-XBP1组，设置空白（Blank）组，转染48 h后采用实时定量PCR和Western blotting检测转染效率。另设置FB23-2组（采用20 μmol/L[6] FB23-2干预Hep G2细胞24 h）和oe-FTO+FB23-2组（将oe-FTO质粒转染至细胞48 h后，采用20 μmol/L的FB23-2干预细胞24 h）。

1.4　CCK-8

取转染后的Hep G2细胞接种于96孔板中（3×10^3/孔），按照分组处理细胞，每组3个复孔，同时设置无细胞的空白孔，每孔加入10 μL CCK-8溶液，在培养箱内继续孵育4 h，于酶标仪450 nm处测量吸光度（absorbance，A）值，计算细胞增殖率。细胞增殖率（%）=$(A_{实验孔}-A_{空白孔})/(A_{对照孔}-A_{空白孔})\times100$。

1.5　Transwell实验

1.5.1　侵袭实验：使用无血清培养基饥饿处理细胞24 h，胰酶消化后用PBS洗涤，采用含有牛血清白蛋白的无血清培养基重悬细胞，调整密度至5×10^5/mL；实验前将基质胶均匀平铺在Transwell小室底部，加入50 μL无血清培养基，室温放置30 min，使基底膜水化，取100 μL制备好的细胞悬液加入小室，下室加入600 μL含10%胎牛血清的培养基培养细胞24 h，取出小室，弃去孔中培养基，加入甲醇固定细胞30 min，随后使用0.1%结晶紫染色20 min，于显微镜下观察并计数穿膜的细胞数量。

1.5.2　迁移实验：除Transwell小室底部不铺基质胶

外，其他步骤同侵袭实验。

1.6　甲基化RNA免疫共沉淀检测

使用TRIzol试剂提取各组细胞总RNA，超声破碎使RNA片段化，分别加入m^{6}A抗体和免疫球蛋白G（immunoglobulin G，IgG）抗体，4 ℃孵育过夜，进行免疫沉淀。加入protein A/G磁珠震荡混匀，再次使用TRIzol试剂纯化回收RNA进行实时定量PCR检测，检测得到的*XBP1* mRNA相对表达量即为细胞中*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平。

1.7　实时定量PCR

使用TRIzol试剂提取各组细胞总RNA并检测浓度，将RNA在50 ℃下反转录30 min得到cDNA。设计合成引物序列如下：*XBP1*，正向5'-CCTTGTAGTTGAGAACCAGGAG-3'，反向5'-GGTCCAAGTTGTCCAGAATGC-3'；*FTO*，正向5'-TGGGTTCATCCTACAACGG-3'，反向5'-CCTCTTCAGGGCCTTCAC-3'；*GAPDH*，正向5'-CGGATTTGGTCGTATTGGG-3'，反向5'-CTGGAAGATGGTGATGGGATT-3'。配制反应体系进行PCR扩增，反应程序：95 ℃预变性2 min、95 ℃变性15 s、60 ℃退火/延伸30 s，将变性和退火/延伸程序循环40次，分析溶解曲线，采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算目的基因相对表达量。

1.8　Western blotting

使用RIPA裂解液于冰上裂解各组细胞，置于高速低温离心机12 000 r/min离心10 min，收集上清即为总蛋白溶液，将总蛋白溶液与蛋白上样缓冲液按4∶1比例混合后，95 ℃金属浴变性10 min。取20 μg蛋白进行电泳分离，随后转至聚偏氟乙烯（polyvinylidene fluoride，PVDF）膜上，加入5%脱脂奶粉室温封闭30 min，加入一抗（XBP1、FTO、GAPDH，1∶1 000稀释）4 ℃慢摇过夜，1×TBST洗膜3次，加入辣根过氧化物酶标记二抗（1∶5 000稀释）室温孵育30 min，1×TBST洗膜，滴加ECL化学发光液后于GelDoc Go成像系统下显影，以GAPDH为内参，计算目的蛋白相对表达量。

1.9　放线菌素D实验

取转染后的Hep G2细胞接种于12孔板中，1×10^5/孔，按照分组处理细胞，每孔加入浓度为5 μg/mL的放线菌素D溶液，分别提取干预0、3、6 h时的细胞总RNA，实时定量PCR检测各组*XBP1* mRNA相对表达量，观察细胞*XBP1* mRNA半衰期变化。

1.10　统计学分析

采用SPSS 26.0软件分析数据，GraphPad Prism 7软件绘制统计图。数据以$\bar{x} \pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-*t*检验。$P < 0.05$为差异有统计学意义。所有实验独立重复3次。

2　结果

2.1　HCC细胞中*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平及FTO表达水平

与THLE-2细胞比较，SNU-398、Hep G2、MHCC97-H和HuH-7细胞中FTO、XBP1蛋白表达均升高，而*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平降低（均$P < 0.05$），其中Hep G2细胞*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平较其他HCC细胞更高，故选择Hep G2细胞为研究对象，以观察过表达FTO介导XBP1去甲基化对HCC的影响及机制。见图1。

2.2　FTO通过调节m^{6}A去甲基化修饰水平增强*XBP1* mRNA稳定性

与Blank组比较，oe-FTO组细胞*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平显著降低，但*XBP1*、*FTO* mRNA和蛋白表达水平显著升高，且*XBP1* mRNA半衰期延长（均$P < 0.05$）；而Vector组细胞以上指标与Blank组比较均无显著差异（$P > 0.05$）。见图2、3。

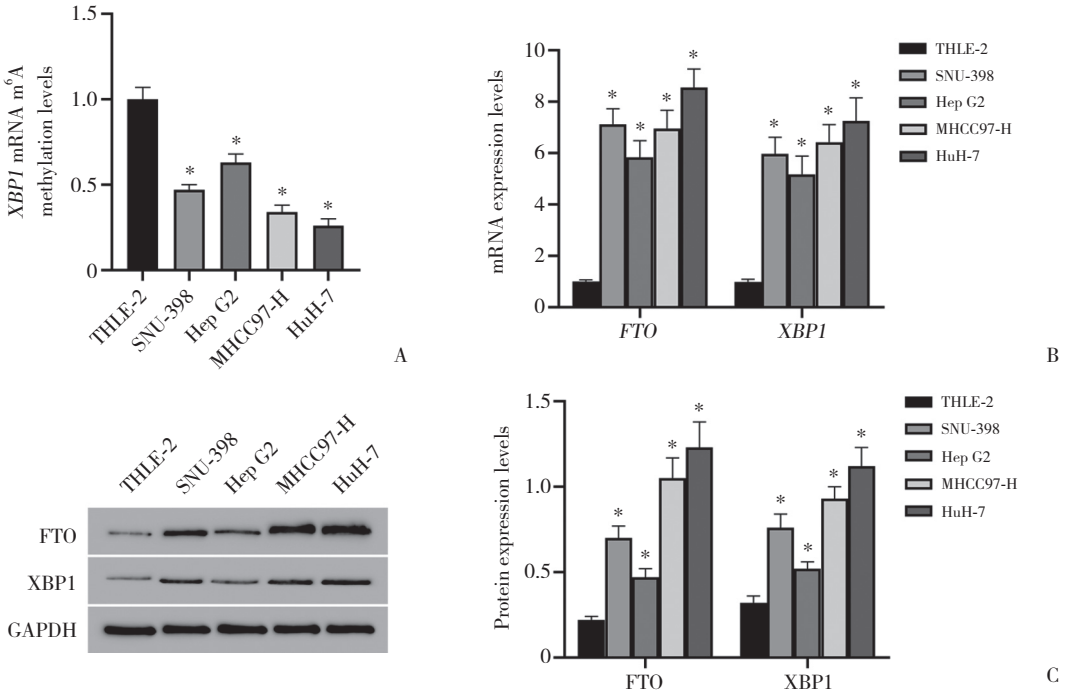
2.3　FTO通过介导*XBP1* mRNA m^{6}A去甲基化修饰促进Hep G2细胞迁移及侵袭

与Vector组比较，oe-FTO组Hep G2细胞增殖率显著升高，*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平显著降低，而*XBP1* mRNA表达水平升高，同时迁移和侵袭细胞数量增加（均$P < 0.05$）；而FB23-2组Hep G2细胞增殖率显著降低，*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平显著升高，且*XBP1* mRNA表达水平显著降低，同时迁移和侵袭细胞数量减少（均$P < 0.05$）。与oe-FTO组比较，oe-FTO+FB23-2组细胞增殖率显著降低，*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平显著升高，而*XBP1* mRNA表达水平显著降低，同时迁移和侵袭细胞数量减少（P均<0.05）。见图4、表1。

2.4　*XBP1*沉默减弱FTO过表达对Hep G2细胞迁移及侵袭的促进作用

与Vector组比较，oe-FTO组细胞*XBP1* mRNA和蛋白表达水平显著升高，迁移和侵袭细胞数量增加

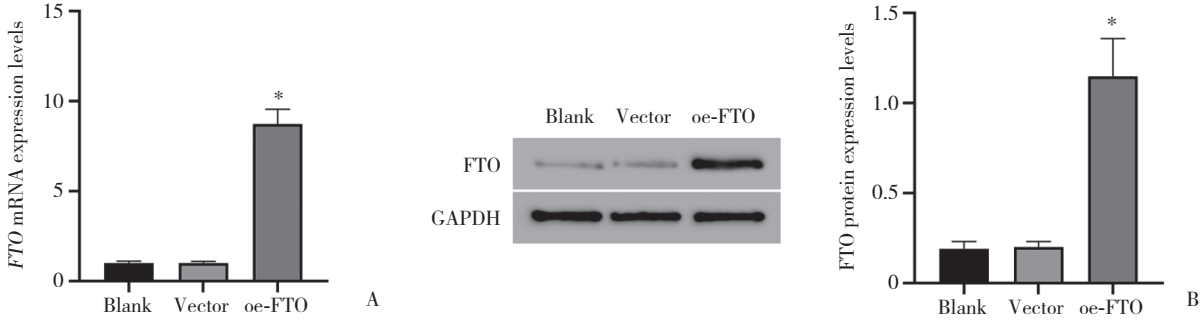
（均$P < 0.05$）。与oe-FTO组比较，oe-FTO+si-XBP1组细胞*XBP1* mRNA和蛋白表达水平显著降低，迁移和侵袭细胞数量减少（均$P < 0.05$），oe-FTO+si-NC组以上指标无显著变化（$P > 0.05$）。见表2，图5、图6。



A，*XBP1* mRNA m^{6}A methylation levels；B，*FTO* and *XBP1* mRNA expression levels；C，FTO and XBP1 protein expression levels. *$P < 0.05$ vs. THLE-2 group.

图1　HCC细胞中*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平及FTO表达水平

Fig.1　*XBP1* mRNA m^{6}A methylation and FTO expression in HCC cells



A，*FTO* mRNA expression levels；B，FTO protein expression levels. *$P < 0.05$ vs. Blank group.

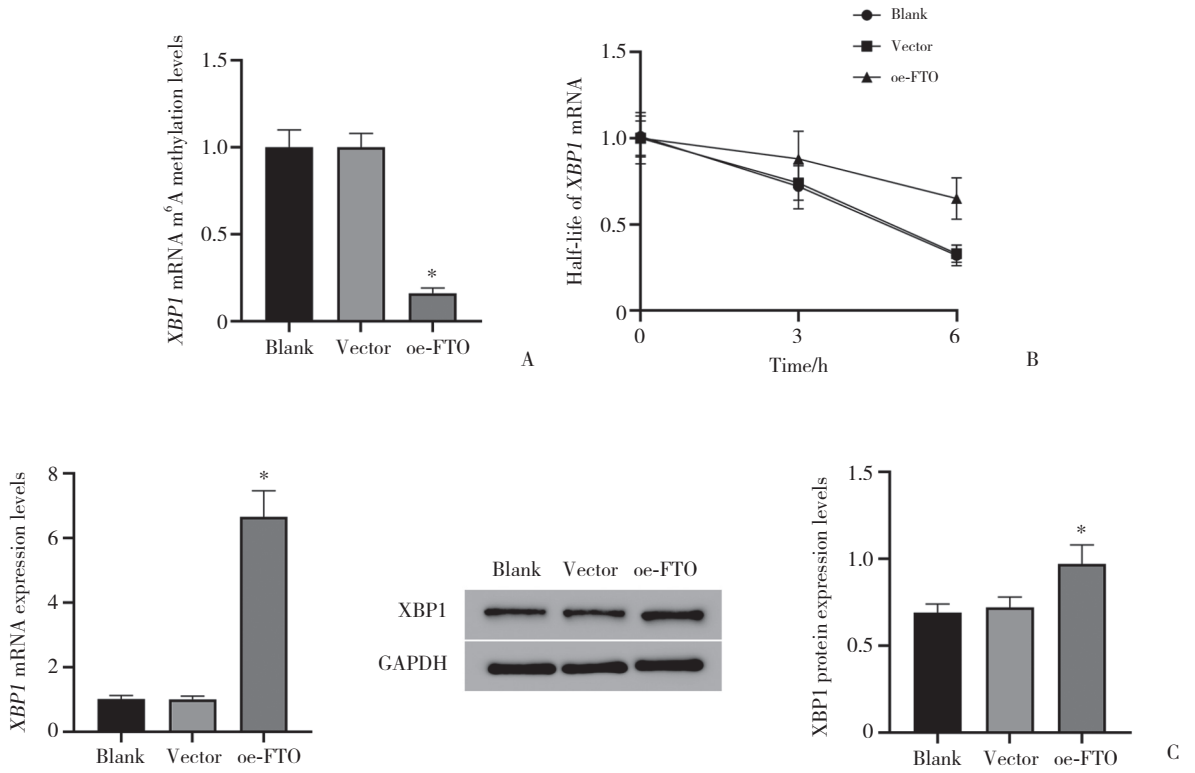
图2　质粒转染效率验证

Fig.2　Verification of plasmid transfection efficiency

3　讨论

m^{6}A是mRNA最普遍的内部修饰方式之一，RNA中的m^{6}A修饰可由METTL3、METTL14、WTAP等甲基转移酶催化，或被FTO、ALKBH5等去甲基化酶去除，这些过程参与调节一系列生物进程，包括RNA的稳定、翻译或选择性剪切等[7-9]。细胞中异常的m^{6}A水平与恶性肿瘤之间存在相关性。WTAP通过m^{6}A甲基化依赖方式促进BMI1表达，进而促进胶质瘤细胞增殖和有氧糖酵解，靶向WTAP可能是胶质瘤的潜在治疗手段[10]；SLC7A11 m^{6}A甲基化水平在甲状腺癌中异常升高，上调FTO通过介导SLC7A11 m^{6}A去甲基化修饰抑制*SLC7A11* mRNA表达，在体内和体外抑制甲状腺癌的增殖、迁移和侵袭[11]。CHEN等[12]

研究结果显示，FTO在HCC患者肿瘤组织中高表达，靶向FTO可在体外抑制HCC细胞增殖、迁移和侵袭，在体内抑制肿瘤生长和转移，并促进免疫激活。去甲基化酶ALKBH5已被证明可介导XBP1去甲基化修饰在非小细胞肺癌中发挥作用[4]，但FTO是否通过介导XBP1去甲基化修饰影响HCC尚不明确。本研究分别对正常人肝组织细胞和HCC细胞系进行检测，结果显示，4种HCC细胞中XBP1及FTO蛋白表达水平较正常肝细胞均显著升高，且*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平均降低，其中Hep G2细胞中*XBP1* mRNA m^{6}A甲基化水平最高，因此，本研究以Hep G2细胞作为研究对象，旨在观察过表达FTO介导*XBP1* mRNA m^{6}A去甲基化对XBP1表达稳定性以及HCC细胞的影响。



A，*XBP1* RNA m^{6}A methylation levels；B，changes in *XBP1* mRNA half-life；C，*XBP1* mRNA and protein expression levels. *$P < 0.05$ vs. Blank group.

图3　FTO通过调节m^{6}A去甲基化修饰水平增强*XBP1* mRNA稳定性

Fig.3　FTO enhances *XBP1* mRNA stability by modulating m^{6}A demethylation modification

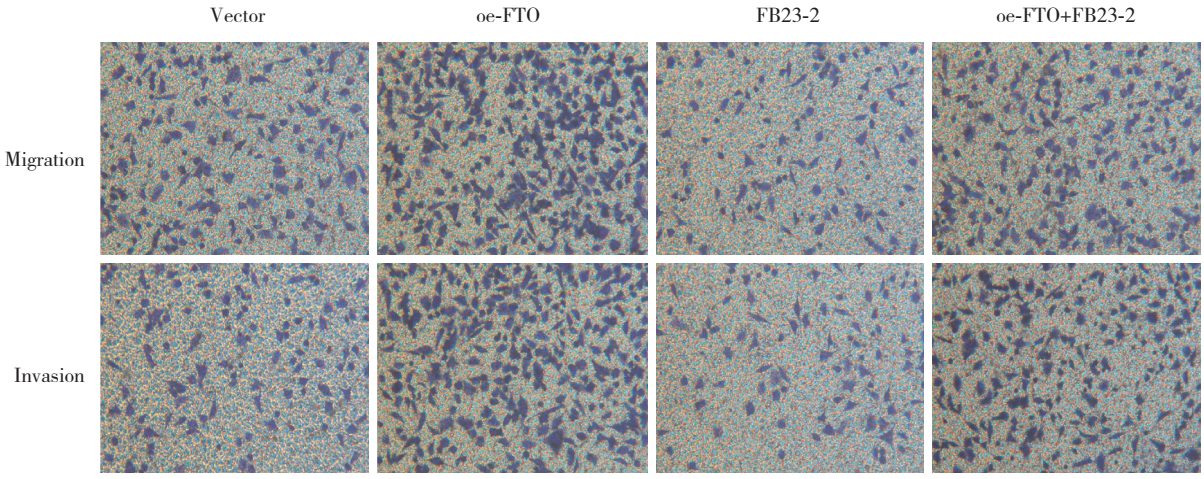


图4　各组Hep G2细胞迁移及侵袭情况　×200

Fig.4　Migration and invasion of Hep G2 cells in each group　×200

表1　FTO通过介导*XBP1* mRNA m^{6}A去甲基化修饰促进Hep G2细胞迁移及侵袭

Tab.1　FTO promotes Hep G2 cell migration and invasion by mediating m^{6}A demethylation of *XBP1* mRNA

Group	*n*	Proliferation rate (%)	*XBP1* mRNA m^{6}A	*XBP1* mRNA	Number of migrated cells	Number of invasive cells
Vector	3	98.79 ± 4.42	1.00 ± 0.07	1.00 ± 0.11	119.33 ± 15.01	104.33 ± 12.01
oe-FTO	3	133.51 ± 15.60[1)]	0.18 ± 0.02[1)]	6.80 ± 0.75[1)]	214.33 ± 16.01[1)]	205.33 ± 16.17[1)]
FB23-2	3	70.73 ± 6.64[1)]	6.52 ± 0.74[1)]	0.30 ± 0.05[1)]	87.00 ± 11.00[1)]	81.33 ± 9.02[1)]
oe-FTO+FB23-2	3	94.47 ± 7.08[2)]	4.35 ± 0.61[2)]	2.25 ± 0.33[2)]	153.33 ± 17.79[2)]	140.67 ± 13.58[2)]

1) $P < 0.05$ vs. Vector group; 2) $P < 0.05$ vs. oe-FTO group.

表2　*XBP1*沉默减弱FTO过表达对Hep G2细胞迁移及侵袭的促进作用

Tab.2　*XBP1* silencing attenuates FTO overexpression-induced migration and invasion of Hep G2 cells

Group	*n*	*XBP1* mRNA	XBP1 protein	Number of migrated cells	Number of invasive cells
Vector	3	1.00 ± 0.08	0.53 ± 0.04	126.33 ± 10.60	119.67 ± 11.68
oe-FTO	3	6.54 ± 0.66[1)]	1.11 ± 0.09[1)]	247.33 ± 14.74[1)]	207.67 ± 13.43[1)]
oe-FTO+si-NC	3	6.77 ± 0.80	1.07 ± 0.11	239.33 ± 17.21	196.67 ± 15.01
oe-FTO+si-XBP1	3	3.41 ± 0.39[2)]	0.77 ± 0.08[2)]	152.67 ± 13.01[2)]	139.33 ± 11.59[2)]

1) $P < 0.05$ vs. Vector group; 2) $P < 0.05$ vs. oe-FTO group.

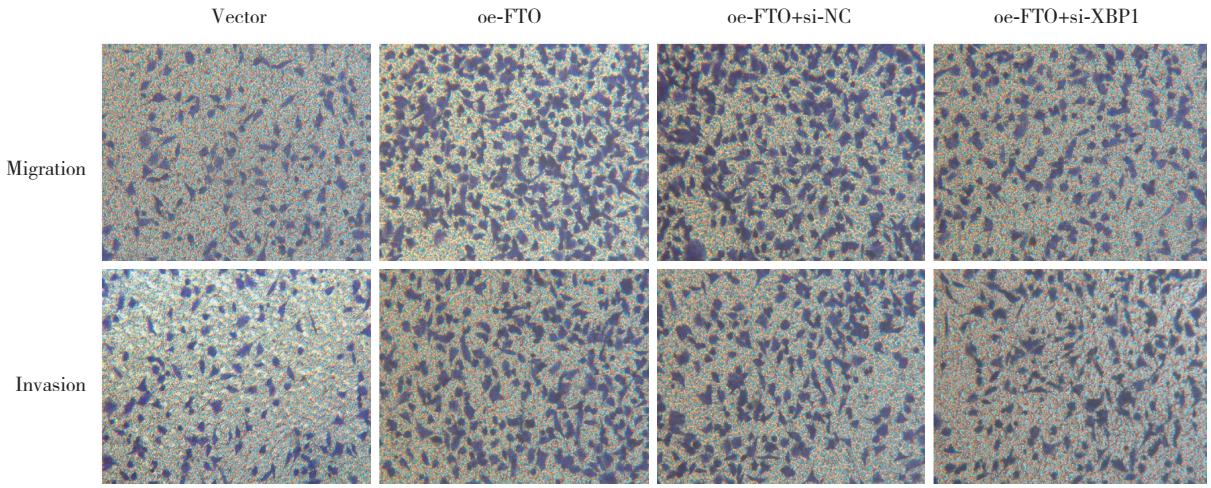


图5　各组Hep G2细胞迁移及侵袭情况　×200

Fig.5　Migration and invasion of Hep G2 cells in each group　×200

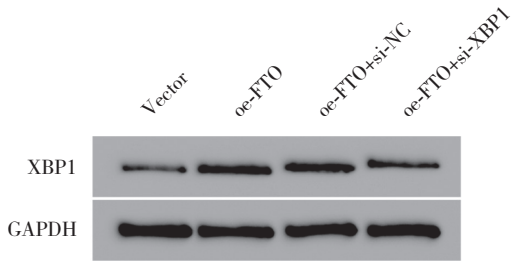


图6　各组Hep G2细胞XBP1蛋白表达

Fig.6　XBP1 protein expression in Hep G2 cells of experimental groups

在肿瘤的快速生长过程中，癌细胞会经历内质网应激，但可通过未折叠蛋白反应（unfolded protein reaction，UPR）抵抗这种不利微环境以便继续存活，XBP1则是UPR的关键转录激活因子[13]。XBP1存在XBP1S和XBP1U 2种剪接形式，其中，XBP1S可以激活参与蛋白质成熟、降解或内质网扩增的多种基因，使细胞能够有效地产生和分泌蛋白质，在骨肉瘤、乳腺癌、直肠癌等多种人肿瘤组织中高表达[14-15]。本研究结果显示，过表达FTO通过介导*XBP1* mRNA m^{6}A去甲基化修饰上调Hep G2细胞中*XBP1* mRNA和蛋白表达水平，延长*XBP1* mRNA半衰期，增强其

稳定性，同时促进Hep G2细胞增殖活性和迁移、侵袭能力。FB23-2是一种去甲基化酶抑制剂，通过直接与FTO结合，选择性抑制FTO的m^{6}A去甲基化酶活性[17]。本研究采用FB23-2联合干预Hep G2细胞，结果显示，FTO介导的*XBP1* mRNA m^{6}A去甲基化修饰作用被抑制，细胞中*XBP1* mRNA表达降低，细胞增殖活性和迁移、侵袭能力降低，说明FB23-2在HCC的临床治疗中具有潜在价值。为进一步验证FTO通过介导*XBP1* mRNA m^{6}A去甲基化修饰增强XBP1稳定性促进Hep G2细胞迁移和侵袭，本研究将FTO过表达质粒和XBP1 siRNA干扰质粒共转染至细胞中，发现沉默*XBP1*减弱了FTO过表达对Hep G2细胞迁移及侵袭的促进作用。

综上所述，本研究结果证实了FTO在HCC中的致癌作用，发现过表达FTO通过介导*XBP1* mRNA m^{6}A去甲基化修饰可增强*XBP1* mRNA稳定性，进而促进HCC细胞迁移和侵袭。本研究为HCC的治疗提供了新的选择。

参考文献：

[1] FOGLIA B，TURATO C，CANNITO S. Hepatocellular carcinoma：latest research in pathogenesis，detection and treatment [J]. Int J Mol Sci，2023，24（15）：12224. DOI：10.3390/ijms241512224.

[2] ZHANG JQ，ZHANG ZC，WU ZF，et al. The switch triggering the invasion process：lipid metabolism in the metastasis of hepatocellular carcinoma [J]. Chin Med J，2024，137（11）：1271-1284. DOI：10.1097/CM9.0000000000003144.

[3] WU SD，DU R，GAO C，et al. The role of XBP1s in the metastasis and prognosis of hepatocellular carcinoma [J]. Biochem Biophys Res Commun，2018，500（3）：530-537. DOI：10.1016/j.bbrc.2018.04.033.

[4] LIANG HX，ZHANG CM，HU MX，et al. ALKBH5-mediated m^{6}A modification of XBP1 facilitates NSCLC progression through the IL-6-JAK-STAT3 pathway [J]. Mol Carcinog，2025，64（1）：57-71. DOI：10.1002/mc.23826.

[5] LI J，ZHU LJ，SHI YH，et al. m^{6}A demethylase FTO promotes hepatocellular carcinoma tumorigenesis via mediating PKM2 demethylation [J]. Am J Transl Res，2019，11（9）：6084-6092.

[6] HUANG Y，SU R，SHENG Y，et al. Small-molecule targeting of oncogenic FTO demethylase in acute myeloid leukemia [J]. Cancer Cell，2019，35（4）：677-691.e10. DOI：10.1016/j.ccell.2019.03.006.

[7] AN YY，DUAN H. The role of m^{6}A RNA methylation in cancer metabolism [J]. Mol Cancer，2022，21（1）：14. DOI：10.1186/s12943-022-01500-4.

[8] ZHAO WZ，LI JJ，MA Q，et al. N6-methyladenosine modification participates in neoplastic immunoregulation and tumorigenesis [J]. J Cell Physiol，2022，237（7）：2729-2739. DOI：10.1002/jcp.30730.

[9] 刘虹汝，宁静华，张鑫，等. m^{6}A RNA甲基化调节因子与前列腺癌预后的关系 [J]. 中国医科大学学报，2023，52（12）：1098-1105. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2023.12.008.

[10] 刁新峰，李新茂，候亮，等. WTAP通过调节BMI1 mRNA的m^{6}A修饰促进胶质瘤细胞增殖和有氧糖酵解 [J]. 中国癌症杂志，2023，33（7）：655-663. DOI：10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.07.003.

[11] JI FH，FU XH，LI GQ，et al. FTO prevents thyroid cancer progression by SLC7A11 m^{6}A methylation in a ferroptosis-dependent manner [J]. Front Endocrinol，2022，13：857765. DOI：10.3389/fendo.2022.857765.

[12] CHEN A，ZHANG VX，ZHANG QY，et al. Targeting the oncogenic m^{6}A demethylase FTO suppresses tumourigenesis and potentiates immune response in hepatocellular carcinoma [J]. Gut，2024，74（1）：e331903. DOI：10.1136/gutjnl-2024-331903.

[13] SHAJAHAN AN，RIGGINS RB，CLARKE R. The role of X-box binding protein-1 in tumorigenicity [J]. Drug News Perspect，2009，22（5）：241-246. DOI：10.1358/dnp.2009.22.5.1378631.

[14] 余浩洋，欧云生，钟申熹，等. 沉默XBP1表达增强人骨肉瘤HOS细胞对MPPα-PDT疗法的敏感性 [J]. 肿瘤，2020，40（1）：31-40，51. DOI：10.3781/j.issn.1000-7431.2020.11.678.

[15] ZHU ZP，ZHAN HL，SUN AR，et al. X-box binding protein 1（XBP1）：a potential role in chemotherapy response，clinical pathologic features，non-inflamed tumour microenvironment for breast cancer [J]. Biosci Rep，2022，42（6）：BSR20220225. DOI：10.1042/BSR20220225.

[16] ZHAO YH，ZHANG WN，HUO MM，et al. XBP1 regulates the protumoral function of tumor-associated macrophages in human colorectal cancer [J]. Signal Transduct Target Ther，2021，6（1）：357. DOI：10.1038/s41392-021-00761-7.

[17] HUANG Y，XIA WY，DONG Z，et al. Chemical inhibitors targeting the oncogenic m（6）a modifying proteins [J]. Acc Chem Res，2023，56（21）：3010-3022. DOI：10.1021/acs.accounts.3c00451.

（编辑　于　溪）