中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg
2025年6月 第28卷 第6期 Jun. 2025 Vol. 28 No. 6

脂质代谢相关m6A修饰相关lncRNA与结直肠癌预后的关系

赵静[1] 武雪亮[2] 米文宁[1]

[1]中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院 肛肠外科 (山东 济南 250000)
[2]河北北方学院附属第一医院 普通外科 (河北 张家口 075000)

【摘要】探讨脂质代谢相关m6A修饰相关长链非编码RNA(lncRNA)与结直肠癌预后的关系。从TCGA数据库获取结直肠癌相关测序数据和临床数据,提取脂质代谢相关m6A修饰lncRNA,LASSO回归分析筛选出重要候选基因,构建预后风险模型,STRING数据库进行互作分析,Kaplan-Meier生存分析和多因素Cox回归分析评估不同临床病理特征下不同水平的差异表达基因。与正常组织相比,LINC01752在结直肠癌组织显著下调($P<0.001$);LINC01752高表达的结直肠癌患者生存率更高;LINC01752表达与结直肠癌临床分期和淋巴结转移相关($P<0.05$),且在Hedgehog(Hh)信号通路富集。脂质代谢相关m6A修饰LINC01752与结直肠癌预后关系密切,有望成为评估结直肠癌患者预后的标志物。

【关键词】结直肠癌•脂质代谢•m6A•lncRNA•预后
【中图分类号】R735.3
【文献标识码】B DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2025.06.011
【文章编号】1009-9905(2025)06-0484-05

结直肠癌是全世界范围内最常见的消化道恶性肿瘤之一[1-3]。脂质代谢异常是结直肠癌患者最显著的代谢变化之一[4-6]。N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine,m6A)是真核生物mRNA最常见的一种转录后修饰,可以调节肿瘤的发生和进展[7]。有研究发现m6A依赖性糖酵解可以促进结直肠癌的发生[8]。近年来发现核苷酸长度>200 nt的长链非编码RNA(long non-coding RNA,lncRNA)参与各种癌症的增殖、侵袭、转移和代谢等过程,异常的lncRNA表达与恶性肿瘤的发生密切相关[9]。探讨脂质代谢相关m6A修饰lncRNA如何参与结直肠癌发生进展可能有助于鉴定新的生物标志物和治疗靶点。本研究从TCGA数据库中获取结直肠癌患者的高通量测序数据和临床数据,筛选出脂质代谢相关m6A修饰lncRNA,分析其与结直肠癌预后的关系。

1 材料与方法

1.1 数据下载与处理 基于TCGA数据库获取结直肠癌患者的mRNA表达谱和临床数据(截止时间为2022年1月),获得143例结直肠癌患者的肿瘤组织和8例患者的正常结直肠组织的测序信息。143例患者中男性77例,女性66例;年龄范围为31~90岁,平均年龄是(64.12±1.42)岁;TNM分期:T_1、T_2、T_3、T_4患者分别有9、23、90、21例,N_0、N_1、N_2患者分别有107、17、19例,M_0、M_1患者分别有122、21例;临床分期:Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ期患者分别有28、44、47、24例;生存患者118例,因结直肠癌转移死亡患者25例,平均生存时间(810.91±77.71)d。利用R语言(R3.6.3,https://www.r-project.org/)对数据进行提取和标准化处理。

1.2 相关基因的提取与处理 从TCGA数据库中

[基金项目]河北省财政厅资助项目(361009)
[通信作者]米文宁,E-mail: miwenning@163.com

获取m6A相关基因和脂质代谢相关基因的表达矩阵。对每组基因矩阵分别进行Pearson相关分析，计算其与所有lncRNA表达量的相关性，以cor>0.3和$P<0.05$为筛选标准，分别获得脂质代谢相关lncRNA和m6A基因相关lncRNA的表达数据集。使用Venn在线工具（http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/）识别两个lncRNA数据集共有的lncRNA。

1.3　相关的差异表达基因的筛选和验证　logFC<0的差异表达基因（differentially expressed genes，DEGs）为表达下调的基因，logFC>0的DEGs为表达上调的基因。使用单因素Cox回归（$P<0.05$）初步筛选预后相关lncRNA，通过Venn在线工具筛选出与脂质代谢和m6A基因相关lncRNA，并完成单因素的森林图绘制。Lasso回归分析再次筛选目标基因，分析其在正常组织和肿瘤组织的差异表达量。应用STRING数据库11.0版构建目标基因的互作网络图。Kaplan-Meier生存分析评估目标基因对生存率的影响。选取年龄、性别、病理分期等临床信息，采用多因素Cox回归对预后模型进行分析，使用GSEA中的Hallmarker探究目标基因可能作用的机制。

1.4　统计学方法　采用SPSS20软件进行数据分析。Kaplan-Meier法绘制生存曲线，多因素Cox回归分析临床病理参数的独立预后价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　结直肠癌患者中脂质代谢和m6A相关lncRNA的鉴定　TCGA数据库中获得1410个与m6A相关基因显著相关的lncRNA，3007个与脂质代谢相关基因显著相关的lncRNA。Venn在线工具识别出1409个共有lncRNA参与结直肠癌中脂质代谢和m6A修饰的调控，其中表达上调的lncRNA有531个，表达下调的lncRNA有147个。

2.2　结直肠癌预后风险特征识别　对单因素Cox回归分析结果进行Lasso回归与多因素Cox回归分析，发现lncRNAs中LINC01752和AL158837.1的高表达均与结直肠癌不良预后相关，以这两种lncRNA构建结直肠癌预后列线图，见图1。

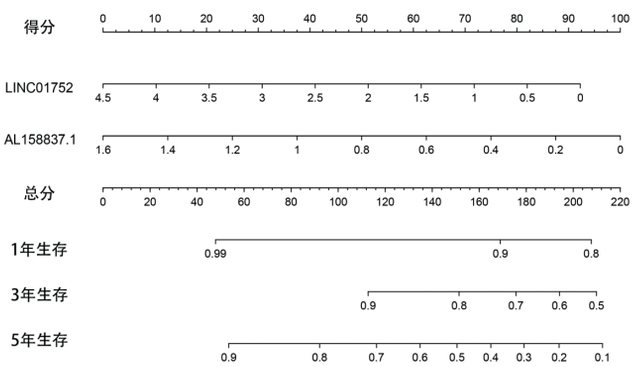


图1　以LINC01752和AL158837.1构建的结直肠癌预后列线图

2.3　LINC01752与结直肠癌的关系　LINC01752与其他基因互作较多，处于核心位置，其中大部分基因起负调控作用，只有FTO和YTHDF1起正调控作用。LINC01752在结直肠癌细胞中表达量明显富集（$P<0.001$），是结直肠癌特有的DEGs。见图2。

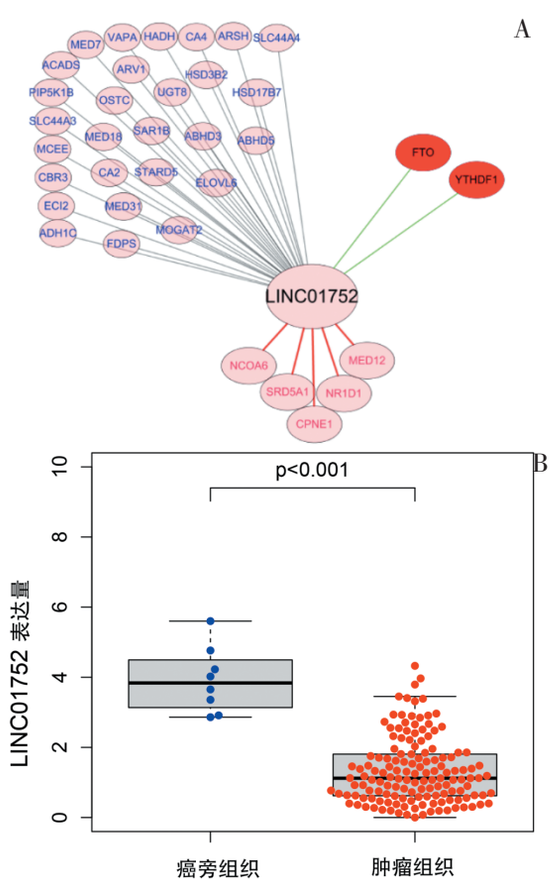


图2　LINC01752与结直肠癌的关系

A:LINC01752与其他基因的互作网络图；B:LINC01752在正常结直肠组织和结直肠癌组织中的表达

2.4　LINC01752表达与结直肠癌预后的关系　Kaplan-Meier生存分析结果显示，结直肠癌患者确诊后生存率逐年下降，LINC01752高表达患者的生存率下降速度较LINC01752低表达的患者缓慢，见图3。

2.5　LINC01752与结直肠癌临床病理特征的关系及作用机制　结果发现，临床分期Ⅰ~Ⅱ期和N0期的结直肠癌患者LINC01752基因表达水平高于临床分期Ⅳ期和N1~2期的结直肠癌患者，差异有统计学意义（$P<0.05$，图4）。不同性别和年龄的患者LINC01752基因表达水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$，图4）。GSEA分析显示，LINC01752在

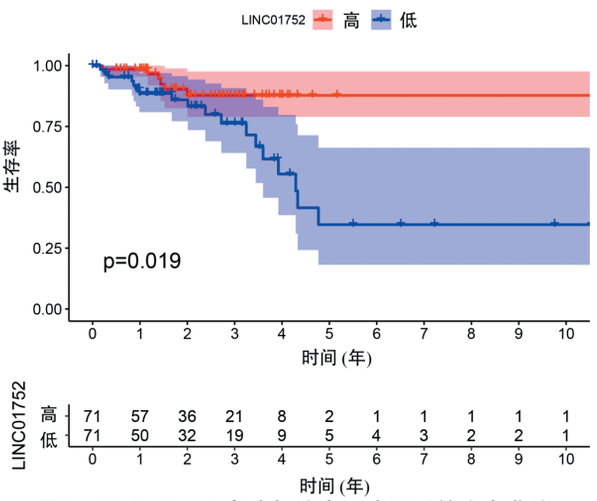


图 3　LINC01752 表达与结直肠癌预后的生存曲线

Hedgehog 信号通路显著富集，提示其可能通过调控该通路参与生物学过程（图 5）。

3　讨论

代谢重编程现已被认为是结直肠癌等多种恶性肿瘤的普遍特征。在消化道肿瘤中，结直肠癌具有高转移率和长潜伏期的显著特点，其发病率和死亡率近年来呈持续上升趋势[10]。其中，脂质代谢重编程在结直肠癌发生发展过程中发挥重要作用。多项研究表明，脂质代谢重编程与 Warburg 效应类似，通过影响肿瘤细胞的增殖、迁移、局部侵袭、细胞凋亡等生物学行为，展现出典型的肿瘤生物学特征[11]。临床研究亦证实，脂代谢紊乱与结直肠癌患

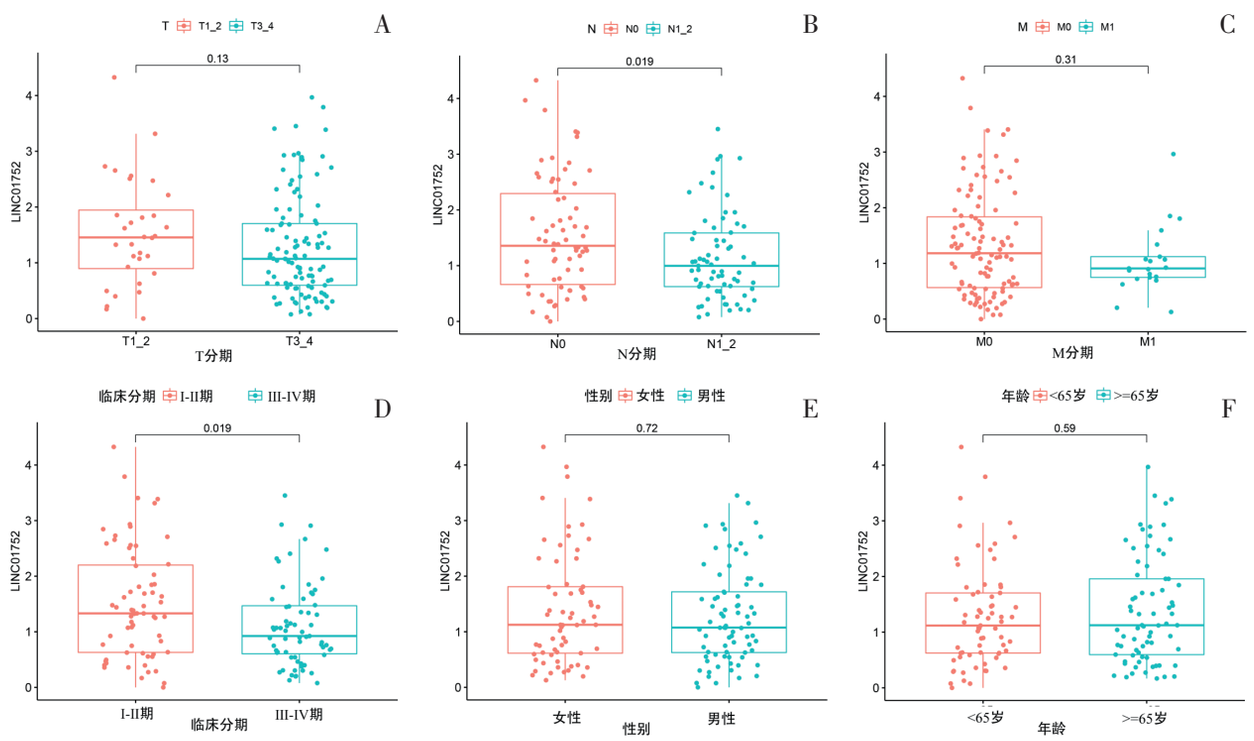


图 4　LINC01752 与结直肠癌患者临床病理特征的关系

A：T 分期；B：N 分期；C：M 分期；D：临床分期；E：性别；F：年龄

者不良预后密切相关[12]。结直肠癌细胞的恶性进展和加速增殖均需更多能量支持，这种需求会诱导脂代谢改变以维持结直肠癌细胞存活[13-15]。异常脂代谢可引起多种基因和蛋白质改变，并导致细胞因子及信号通路失调。值得注意的是，结直肠癌细胞的脂代谢不仅受细胞内信号调控，还可受肿瘤微环境中多种组分（包括各类细胞、细胞因子、DNA、RNA 以及脂质等营养物质）的调节[16]。因此，深入研究脂质代谢在结直肠癌发生发展中的作用机制，将有助于进一步理解其发病、侵袭和转移等病理过程，并为结直肠癌治疗提供新思路。

长链非编码 RNA（lncRNA）可通过调控 mRNA 的转录、翻译及翻译后修饰等过程来调节蛋白质编码基因的表达[17]。过去十年间，研究证实 lncRNA 在结直肠癌的多种细胞功能中发挥关键作用，包括增殖、细胞凋亡、迁移及侵袭等。研究发现 lncRNA 在结直肠癌发生与进展过程中具有重要作用[18]。此外，多项研究表明若干 lncRNA 对结直肠癌细胞脂质代谢调控至关重要：例如，ZFAS1 通过与多聚腺苷酸结合蛋白 2（PABP2）结合来稳定固醇调节元件结合蛋白 1（SREBP1）mRNA，从而促进结直肠癌细胞脂质蓄积[19]。SNHG16 可作为 miRNA 的“分子海绵”，通过上调硬脂酰辅酶 A 去饱和酶（SCD）促进脂质代谢[20]。本研究筛选出两种与结直肠癌预后不良有关

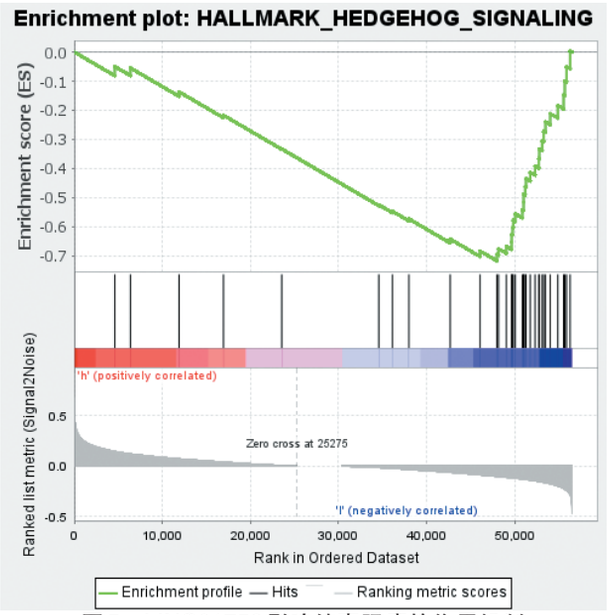


图5　LINC01752影响结直肠癌的作用机制

注：Enrichment score（ES）：富集分数；Hits：Hits值，表示基因集中所有基因在排序列表中的具体位置；Ranked list metric：基因对应的信噪比。

的脂质代谢相关的lncRNA，其中AL158837.1基因功能未知，位于人类1号染色体，目前其研究未见报道；LINC01752则有文献报道其在直肠肿瘤组织中显著下调，且在腺癌转移中发挥重要作用。

m6A修饰作为一种可逆的表观遗传调控机制，已被广泛报道参与lncRNA在内的RNA稳定性调控及表达过程，在癌症发展中发挥重要作用[21]。这种修饰是可逆且动态的，由甲基转移酶（又称“书写酶”）、去甲基化酶（又称“擦除酶”）以及甲基化结合蛋白（又称“阅读蛋白”）共同调控。甲基转移酶3（METTL3）在结直肠癌组织中被证实呈现高表达状态，且与患者不良预后显著相关[22]。Zhang等[23]研究发现，营养匮乏状态可通过自噬-溶酶体途径降解METTL3从而上调LINC01615表达维持结直肠癌细胞的存活。本研究发现LINC01752与m6A修饰关键调控分子FTO和ALKBH5高度相关。

FTO与ALKBH5均属于非血红素Fe（Ⅱ）/α-酮戊二酸（α-KG）依赖性双加氧酶的AlkB家族[24]。近年研究表明，FTO和ALKBH5通过其m6A去甲基化酶活性，在结直肠癌发生发展中发挥关键作用。Yue等[25]的研究表明，FTO通过“擦除”MYC基因的m6A修饰上调其表达，增强结直肠癌细胞的增殖能力并抑制其凋亡功能。FTO表达下调可导致细胞周期阻滞于S期，同时促进细胞凋亡。Liu等[26]发现，在5-氟尿嘧啶（5-FU）耐药结直肠癌细胞中，FTO缺失可抑制体外细胞生长和集落形成，并限制肿瘤生长；后续实验数据证实，FTO通过YTHDF2依赖性机制介导凋亡相关基因SIVA1的m6A去甲基化修饰，从而阻碍5-FU处理的结直肠癌细胞发生凋亡。亦有研究发现，ALKBH5通过其m6A去甲基化酶活性，影响AXIN2-Wnt-DKK1信号轴，驱动免疫抑制促进结直肠癌发生，认为靶向调控ALKBH5是一种有望提高结直肠癌免疫治疗敏感性的策略[27]。因此，我们推测LINC01752与m6A修饰关键调控分子FTO和ALKBH5相互作用能够影响结直肠癌的发生，LINC01752基因可能成为治疗结直肠癌的有效靶点。

参　考　文　献

[1] ADRIà C-S, ELENA S, EDUARD B. Mechanisms of metastatic colorectal cancer[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2024, 21(9): 1-17. DOI:10.1038/s41575-024-00934-z.

[2] HERMANN B, THOMAS H, RAFAEL C, et al. Reduction in colorectal cancer incidence by screening endoscopy[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2023, 21(2): 125-133. DOI: 10.1038/s41575-023-00847-3.

[3] 曾垂烨，李康健，刘正刚，等.AMI恢复期结直肠癌患者肿瘤切除手术时PCE风险预测列线图模型的构建[J].中国现代普通外科进展，2024，27（10）：821-824. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2024.10.016.

[4] SHAODONG L, RUIZHI D, ZHENHUA K, et al. Exosomes: Another intercellular lipometabolic communication mediators in digestive system neoplasms?[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2023, 73: 93-100. DOI:10.1016/j.cytogfr.2023.06.005.

[5] XUELI B, RUI L, YING M, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. J Exp Med, 2021, 218(1): e20201606. DOI:10.1084/jem.20201606.

[6] CHONG Z, XIANG-YU W, PENG Z, et al. Cancer-derived exosomal HSPC111 promotes colorectal cancer liver metastasis by reprogramming lipid metabolism in cancer-associated fibroblasts[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(1): 1-14. DOI:10.1038/s41419-022-04506-4.

[7] XIAOMING L, JIANYE L, WEN X, et al. Sirt1 regulates N(6)-methyladenosine RNA modification in hepatocarcinogenesis by inducing ranbp2-dependent FTO sumoylation[J]. Hepatology, 2020, 72(6): 2029-2050. DOI:10.1002/hep.31222.

[8] CHAOQIN S, BAOQIN X, TINGTING Y, et al. M(6)a-dependent glycolysis enhances colorectal cancer progression[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 1-19. DOI:10.1186/s12943-020-01190-w.

[9] ARUNODAY B, MILAD S, SUBHRANGSU S M. Long noncoding RNA and cancer: A new paradigm[J]. Cancer Res, 2017, 77(15): 3965-3981. DOI:10.1158/0008-5472.Can-16-2634.

[10] 杨贵淞，马红梅，陈焕杰，等.NEDD9在结直肠癌中的作用及潜在治疗价值[J].中国现代普通外科进展，2024，27（11）：887-891. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2024.11.010.

[11] ZHONG X, HE X, WANG Y, et al. Warburg effect in colorectal cancer: The emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 160. DOI: 10.1186/

s13045-022-01358-5.

[12] PRING E T, MALIETZIS G, GOULD L E, et al. Tumour grade and stage are associated with specific body composition phenotypes with visceral obesity predisposing the host to a less aggressive tumour in colorectal cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2022, 48(7): 1664-1670. DOI:10.1016/j.ejso.2022.03.012.

[13] KELSON C O, ZAYTSEVA Y Y. Altered lipid metabolism in APC-driven colorectal cancer: The potential for therapeutic intervention[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1343061. DOI: 10.3389/fonc.2024.1343061.

[14] ZHONG J, GUO J, ZHANG X, et al. The remodeling roles of lipid metabolism in colorectal cancer cells and immune microenvironment[J]. Oncol Res, 2022, 30(5): 231-242. DOI:10.32604/or.2022.027900.

[15] SALITA T, RUSTAM Y H, MOURADOV D, et al. Reprogrammed lipid metabolism and the lipid-associated hallmarks of colorectal cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(15): 3714-3739. DOI:10.3390/cancers14153714.

[16] PAN S, GUO Y, HONG F, et al. Therapeutic potential of melatonin in colorectal cancer: Focus on lipid metabolism and gut microbiota [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868(1): 166281. DOI:10.1016/j.bbadis.2021.166281.

[17] 刘之谦,韦晓晴,董家鸿.非编码RNA通过竞争性内源性RNA机制对肿瘤生物学行为的调控[J].中国现代普通外科进展,2016,19(4):291-295. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2016.04.011.

[18] LIU Z, LIU L, WENG S, et al. Machine learning-based integration develops an immune-derived lncrna signature for improving outcomes in colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 816. DOI: 10.1038/s41467-022-28421-6.

[19] WANG H, CHEN Y, LIU Y, et al. The lncRNA ZFAS1 regulates lipogenesis in colorectal cancer by binding polyadenylate-binding protein 2 to stabilize SREBP1 mRNA[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2022, 27: 363-374. DOI:10.1016/j.omtn.2021.12.010.

[20] CHRISTENSEN L L, TRUE K, HAMILTON M P, et al. SNHG16 is regulated by the WNT pathway in colorectal cancer and affects genes involved in lipid metabolism[J]. Mol Oncol, 2016, 10(8): 1266-1282. DOI:10.1016/j.molonc.2016.06.003.

[21] JIN Y, FAN Z. New insights into the interaction between m6A modification and lncRNA in cancer drug resistance[J]. Cell Prolif, 2024, 57(4): e13578. DOI:10.1111/cpr.13578.

[22] SU Q, WANG K, LIAO R, et al. Dissecting the METTL3/STC2 axis in colorectal cancer: Implications for drug resistance and metastasis [J]. Cell Biol Toxicol, 2025, 41(1): 100. DOI:10.1007/s10565-025-10043-5.

[23] ZHANG Y, XU L, REN Z, et al. Linc01615 maintains cell survival in adaptation to nutrient starvation through the pentose phosphate pathway and modulates chemosensitivity in colorectal cancer[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 80(1): 20. DOI: 10.1007/s00018-022-04675-7.

[24] QIU X, GAO Q, WANG J, et al. The microbiota-m(6)a-metabolism axis: Implications for therapeutic strategies in gastrointestinal cancers [J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2025, 1880(3): 189317. DOI:10.1016/j.bbcan.2025.189317.

[25] YUE C, CHEN J, LI Z, et al. MicroRNA-96 promotes occurrence and progression of colorectal cancer via regulation of the AMPKα2-FTO-m6A/MYC axis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 240. DOI:10.1186/s13046-020-01731-7.

[26] LIN Z, WAN A H, SUN L, et al. N6-methyladenosine demethylase FTO enhances chemo-resistance in colorectal cancer through siva1-mediated apoptosis[J]. Mol Ther, 2023, 31(2): 517-534. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.10.012.

[27] ZHAI J, CHEN H, WONG C C, et al. ALKBH5 drives immune suppression via targeting AXIN2 to promote colorectal cancer and is a target for boosting immunotherapy[J]. Gastroenterology, 2023, 165(2): 445-462. DOI:10.1053/j.gastro.2023.04.032.

(收稿日期:2025-01-12)

欢迎投稿,欢迎订阅
2025年《中国现代普通外科进展》