

m6A 甲基化修饰在乳腺癌中作用及调控机制研究进展

贺紫薇 葛梦迪 孙心悦 刘成祥 王宽宇

摘要 乳腺癌 (breast cancer, BC) 是全球女性发生率最高的恶性肿瘤,也是危及女性健康的主要危险因素。N6 - 甲基腺苷 (N6 - methyladenosine, m6A) 是高等真核生物 mRNA 中富含的内部修饰物,对于 mRNA 代谢和多项生物过程都具有关键作用。近年来研究表明, m6A 与多种类型的肿瘤发展息息相关,但是其与 BC 之间的关联还不十分明确。本文综述了 m6A 甲基化修饰在癌症中作用的研究进展,包括 m6A 甲基转移酶、去甲基化酶、甲基识别蛋白各自的生物功能,以及 m6A 甲基化修饰在 BC 的增殖、侵袭、耐药及预后等方面的作用。开发针对 m6A 的化学调节剂为 BC 的治疗提供了一个全新的可能,同时 m6A 甲基化修饰因子有望成为 BC 诊断、预后以及疗效监测的重要治疗靶点。

关键词 乳腺癌 m6A 甲基化修饰 研究进展

中图分类号 R273

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2024.02.003

乳腺癌 (breast cancer, BC) 是威胁全球女性生命健康的重要风险因素,根据 2020 年美国癌症协会发布的 BC 流行病学统计数据,全球 BC 病例数已经超过 270 万,每年新增病例约为 60 万,BC 仍是导致女性死亡的主要原因之一^[1]。近年来,表观遗传修饰在恶性肿瘤的发生和发展中的调节作用备受关注。研究表明,BC 的表观转录具有生物多样性,其中包括 RNA 甲基化修饰。N6 - 甲基腺嘌呤 (N6 - methyladenosine, m6A) 是生物体中丰度较高且影响较大的修饰类型之一,也是真核生物中常见的 RNA 甲基化修饰类型^[2]。2011 年,芝加哥大学何川教授团队研究发现了 m6A 的去甲基化酶 FTO,揭示 m6A 的可逆化修饰,他们证明了这种 RNA 甲基化具有可逆性,且明确了 RNA 层面的修饰也参与了基因表达调控^[3]。

随着测序技术的发展, RNA 表观修饰研究领域得到了开创性发展, m6A 修饰作为主要的 RNA 表观遗传修饰之一,也成为了生物科学领域的研究热点。研究表明, m6A 在癌症中发挥重要作用,参与肿瘤细胞的生物学功能,例如增殖、侵袭、转移、耐药等,与患者的预后密切相关^[4]。但 m6A 与 BC 的关系及其在

BC 发生、发展中的作用机制尚不明确。本文重点阐述了 m6A 甲基化修饰的生物调节过程以及 m6A 在肿瘤发生、发展过程中的作用,就 m6A 甲基化修饰在 BC 生长、侵袭、转移及耐药等方面的作用及调控机制展开综述,旨在揭示 m6A 甲基化修饰在 BC 发生、发展过程中的作用位点,为 BC 的治疗提供新策略。

一、m6A 甲基化修饰

1. m6A 甲基化修饰的概述: RNA 修饰在调节人类的生命健康和疾病中发挥着重要作用,已知有 160 多种 RNA 修饰类型,广泛分布于各种 RNA 类型^[5]。据 Boccaletto 等^[6] 研究报道,在真核生物的 mRNA 中, RNA 修饰主要包括 N1 - 甲基腺苷 (m1A)、N6 - 甲基腺苷 (m6A) 和 5 - 甲基胞嘧啶 (m5C) 等类型,其中 m6A 最早于 20 世纪 70 年代被发现,是大多数高等真核生物的 mRNA 和 lncRNA 中最常见、最丰富的内部修饰之一^[7]。m6A 甲基化修饰是一种可逆的动态调控机制,需要甲基化转移酶、去甲基化酶和甲基化识别蛋白共同参与^[8]。

2. m6A 甲基转移酶: m6A 甲基转移酶是一类重要的催化酶,主要作用是将甲基基团从 S - 腺苷甲硫氨酸 (SAM) 转移给亲霍基,从而实现 DNA、RNA 和蛋白质等生物大分子中的甲基化修饰^[9]。在 m6A 甲基化修饰中,甲基转移酶主要包括 METTL3、METTL14、WTAP 和 VIRMA 等亚基,这些亚基通过相互作用形成复合物,共同催化 mRNA 上的腺苷酸进行 m6A 甲基化修饰^[10]。根据结构生物学研究, METTL3 和 METTL14 是 m6A 甲基化修饰的关键酶,它们以复合物形式存在,并参与特定腺苷残基的甲基化,

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目 (面上项目) (H2018054); 黑龙江省级名中医专家传承工作室建设项目 {[2020]55 号}

作者单位: 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学 (贺紫薇、葛梦迪、孙心悦、刘成祥、王宽宇); 150040 哈尔滨, 黑龙江中医药大学附属第一医院 (王宽宇)

通信作者: 王宽宇, 主任医师, 教授, 博士生导师, 电子信箱: wangkuanyu_1964@163.com

WTAP、VIRMA 和其他蛋白也是重要的组成部分。其中 WTAP 在招募 METTL3 和 METTL14 方面具有非常重要的作用,在 m6A 甲基化修饰过程中 METTL3 是唯一的催化亚基,它与 METTL14 和 WTAP 结合形成复合体,并以甲基转移酶复合物的形式催化特定序列介导的 m6A 修饰,在完成催化作用方面发挥重要作用。

3. m6A 去甲基化酶:m6A 去甲基化酶是指能够将 mRNA 上某些 m6A 甲基化修饰还原为腺嘌呤的酶。在真核生物中,已发现多种 m6A 去甲基化酶,主要包括 FTO (fat mass and obesity - associated protein)、ALKBH5 (AlkB homolog 5)、ALKBH3 (AlkB homolog 3)、DIOX4 (dioxygenase 4) 以及 FTO - 2OG 酸化酶家族等^[11,12]。目前,对 m6A 去甲基化酶的研究主要关注于 FTO 和 ALKBH5 这两种酶。FTO 是第一种被发现的 m6A 去甲基化酶,对于肥胖和 2 型糖尿病等疾病具有重要的功能。FTO 蛋白属于 AlkB 蛋白家族,其核心结构域与 AlkB 家族相似,但在 C 端具有独特的长环结构与 AlkB 家族中的其他蛋白不同,使得 FTO 蛋白能够去甲基化修饰单链 DNA 或单链 RNA 的甲基化修饰。一旦 FTO 基因的转录水平发生异常,可能会引起多种疾病^[13]。ALKBH5 是另外一种重要的去甲基化酶,它能够对细胞核中的 mRNA 进行去甲基化修饰,当 ALKBH5 被敲低时,mRNA 上的 m6A 修饰水平明显上升^[14]。此外,ALKBH3 与 ALKBH5 也被发现具有去甲基化活性^[12]。

4. m6A 甲基识别蛋白:m6A 甲基化修饰可通过特定的蛋白质识别和介导,调节 RNA 的稳定性、转运、翻译、和帮助合成蛋白等多种生物学功能,从而影响疾病的进程^[15]。目前已知的 m6A 甲基识别蛋白包括 YTH 结构域家族(YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3 和 YTHDC1)、HNRNP 家族、IGF2BPs 家族(IGF2BP1、IGF2BP2、IGF2BP3)、FMRP 家族(FMRP、FXR1 和 FXR2)等。YTH 结构域蛋白是一类参与 RNA 代谢调控的蛋白质,能影响 RNA 的翻译、降解等处理过程,在调控 RNA 代谢、维持基因表达稳态等方面起着重要作用^[16]。HNRNP 家族蛋白广泛存在于真核生物中,主要参与 mRNA 的加工和转运,调节 mRNA 的转录后修饰、剪接、本体结构和核外定位等过程,在肿瘤的发生和发展中也发挥着重要作用,包括参与细胞增殖、分化和凋亡等生物过程^[17]。IGF2BPs 家族蛋白在肿瘤的发展过程中,调节 m6A 甲基化修饰的 RNA 的稳定性、转录和翻译,从而促进或抑制癌细胞的增

殖、侵袭,决定癌细胞对放疗和化疗药物的反应性^[18]。FMRP 家族蛋白可以通过调节 m6A 甲基化修饰的 RNA 的稳定性、转录和翻译,对肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及对放疗和化疗药物的反应性产生影响^[19]。

二、m6A 甲基化修饰与乳腺癌的关系

1. m6A 甲基转移酶与乳腺癌:多项研究表明,m6A 甲基化水平在肿瘤细胞中显著增强,并且与肿瘤发生、恶性转化、转移等严重影响患者预后的临床表现具有显著相关性^[20]。在 BC 中,过度表达和特异性降解 m6A 甲基化酶,如 METTL3、METTL14,或表达异常的 WTAP 和 VIRMA 等,均可以影响多个与 BC 相关的信号通路功能和基因表达。例如,METTL3 可以调控 BRCA1、MYC、EGFR 等基因的表达和功能,影响 BC 的生长和转移;WTAP 会促进 BC 细胞的肿瘤球形结构和抗药性;而 VIRMA 则能够影响 HOXA10、CYP1B1、ERBB3 等基因,进一步影响 BC 的发生和发展^[21,22]。研究表明,不同的 m6A 甲基化酶在 BC 中表现不同的作用,如降低 METTL3 的表达可导致 BC 细胞凋亡率增加和转移抑制,另一项研究则显示 METTL14 的下调与 BC 患者的预后不佳密切相关。总的来说,m6A 甲基化酶有机会成为 BC 潜在的治疗靶点,需要进一步研究解决一些尚未明确的问题,如各亚基之间是否存在协同效应,以及 m6A 甲基化酶在 BC 的治疗中的具体应用方式。

2. m6A 去甲基化酶与乳腺癌:m6A 去甲基化酶在 BC 的发生、发展过程中具有重要的生物学作用,研究表明,FTO 在 BC 中的表达水平明显升高,与肿瘤的预后和恶性程度密切相关,高表达的 FTO 能够促进 BC 细胞的增殖、侵袭、转移和耐药性的发生^[23]。ALKBH5 在 BC 中的表达水平明显降低,其低表达会导致关键基因的 m6A 甲基化增加,促进肿瘤的生长、侵袭和转移^[24]。关于 ALKBH3 和 DIOX4 在 BC 中的研究还比较有限,二者在 BC 中的具体作用尚不清楚,但一些初步的研究表明,ALKBH3 和 DIOX4 可能参与了 BC 的发展和进展。FTO - 2OG 酸化酶家族是一个新发现的酶家族,其中包括 ALKBH1、FTO3、ALKBH7 等成员,与 FTO 具有相似的去甲基化修饰催化活性。研究发现,ALKBH1 和 ALKBH7 在肿瘤细胞中表达水平明显增高,这可能和 BC 的发展和预后相关^[25]。

3. m6A 甲基识别蛋白与乳腺癌:YTH 域家族蛋白在 BC 的发展中,例如,YTHDC1 可以影响 BC 干细

细胞的自我更新和分化能力;YTHDF2 通过调节 m6A 修饰的 RNAs 降解途径,并影响致癌基因 MYC 的表达,促进 BC 细胞增殖和侵袭;YTHDF1 和 YTHDF3 则参与了调控 BC 细胞对化疗药物的敏感度。HNRNP 家族蛋白可以通过调节 m6A 修饰 RNA 的稳定性、转录和翻译,促进或抑制 BC 的发生、发展。IGF2BPs 家族在 BC 的进展中起到了重要作用,IGF2BP1 被发现在 BC 中高表达,它能够通过调控 m6A 甲基化修饰的 RNA 的稳定性和转录,影响 BC 细胞的生长、转移和治疗反应性;IGF2BP3 的表达在 BC 中明显上调,从而促进细胞的增殖、侵袭和转移。FMRP 家族蛋白的高表达可以促进 PI₃K/Akt/mTOR 信号通路的活化并抑制 p53 信号通路,增加癌细胞的生存和增殖^[26]。同时,这些蛋白也能够调控多种关键基因如 BRCA1、BCL2、CDK2、EGFR 和 ER α 等的转录和翻译,从而影响癌细胞的增殖、侵袭和对药物的反应性。

三、m6A 甲基化修饰对乳腺癌中的调控作用

1. 增殖和分化:近年来研究显示,m6A 甲基化在 BC 增殖和分化中起着重要的调节作用。首先,m6A 甲基化可以增强或者抑制关键基因的表达,从而影响细胞增殖和分化,已知 METTL3 在 BC 组织和细胞中上调,METTL3 过表达可促进 BC 的发生和进展,METTL3 蛋白敲除可降低甲基化水平,减少细胞增殖,加速凋亡^[27]。其次,一些 m6A 修饰酶的异常表达也与 BC 的发生和发展相关,例如 ALKBH5 和 METTL14 等,其表达水平变化也会影响 BC 细胞的增殖和分化。Jin 等^[28]研究表明,m6A 去甲基化酶 ALKBH5 通过调节 YTHDFs - YAP 信号通路和抑制细胞骨架动态稳定性来影响 BC 细胞的增殖和转移,该研究发现 ALKBH5 的表达水平在 BC 中降低,这会导致 m6A 甲基化水平升高、促进 YAP 的表达,从而促进 BC 细胞的增殖和转移。Gong 等^[29]研究表明,BC 组织中存在两种抑癌基因 METTL14 和 ZC3H13 的表达下调,并预测预后不良。此外,m6A 甲基化还可以影响 RNA 的代谢和转运,从而调节细胞增殖和分化的过程。例如,RNA 结合蛋白 YTHDF2 和 YTHDF3 能够识别 m6A 修饰的 RNA 并介导其降解,从而调节细胞增殖^[30,31]。这些研究表明,m6A 甲基化参与调节 BC 细胞增殖和分化,作用复杂涉及到多种调节机制。并且 METTL3 和 ALKBH5 等 m6A 修饰因子在这个过程中起到了重要的作用。

2. 转移和侵袭:m6A 甲基化在 BC 转移方面发挥

着重要的作用,不同的 m6A 修饰酶或者脱甲基化酶会对 BC 细胞的生长和恶性度产生不同的影响。在 BC 中,m6A 甲基化通过调节 RNA 的剪接、稳定性和翻译等机制,影响了多种信号通路的表达和功能。这些信号通路包括细胞周期、细胞凋亡、转移和侵袭相关的信号通路等。研究表明,m6A 甲基化可能通过增强 BC 细胞移动性和侵袭性,促进 BC 的转移。Niu 等^[32]研究发现,METTL3 能够减少 BC 细胞的侵袭和迁移,在抑制 m6A 水平的基础上促进 BNIP3 (Bcl - 2/adenovirus E1B 19kDa - interacting protein 3) mRNA 的翻译,从而影响肿瘤生长和转移。这一研究揭示了 m6A 修饰在控制 BC 转移中的作用。此外,一些 m6A 甲基化酶和脱甲基化酶在 BC 中也发挥着重要作用。例如,m6A 甲基化酶 METTL3 的过度表达与 BC 的转移和侵袭有关。研究发现,METTL3 通过调控某些关键基因的 m6A 甲基化水平,影响了 BC 细胞的侵袭和转移过程,其过度表达可以促进 BC 干细胞的形成和转移^[23]。

3. 细胞耐药:近年来,m6A 甲基化在 BC 细胞化疗耐药方面已经得到了广泛关注。在某些情况下 m6A 甲基化能够调节 BC 细胞的响应和抵御化疗药物。例如,Li 等^[33]在阿霉素耐药 BC 细胞中观察到高表达的 METTL3,METTL3 通过 m6A 介导在阿霉素耐药细胞中高表达,通过募集 E2F1 激活 AGR2 转录来增强 BC 细胞耐药性。此外,经阿霉素和顺铂处理后的 MDA - MB - 231 细胞存活率显著降低,RNA m6A 甲基化水平显著提升,主要表现为 ALKBH5 在细胞内的表达显著下降^[34]。YTHDF1 被认为是一种新的 BC 化疗耐药处理目标和被推测为具有肿瘤促进剂作用的分子,研究发现,YTHDF1 在 BC 组织中有表达过量的现象,这可以促进 DNA 损伤修复,并提高、顺铂和奥拉帕尼等药物的耐药性,为了达到这个目的,YTHDF1 加强了以 METTL2 为基础的 E8F14 mRNA 的稳定性^[35]。研究表明,在 HER2 阳性 BC 细胞中去甲基酶 FTO 的表达与曲妥珠单抗耐药有关,抑制 FTO 活性可以增强 BC 曲妥珠单抗耐药细胞株 (BT474/TR) 的药物敏感度^[36]。虽然目前对 m6A 甲基化与 BC 细胞化疗耐药的关系的研究还处于相对初级的阶段,但是这些发现为开发新的治疗方法提供了一些线索。因此,针对 m6A 甲基化与化疗耐药之间的关系值得进行更加深入的研究。

4. 预后:研究表明,m6A 甲基化的存在与 BC 患者的预后密切相关。具体来说,一些研究表明,在 BC

中,m6A 甲基化这种 RNA 修饰方式的增加与患者的生存率的下降相关。同时,一些研究还发现,BC 中 m6A 甲基化相关基因的表达水平也能够影响患者的预后。例如,m6A 甲基化酶 METTL3 和读取蛋白 YTHDF1 的表达水平升高可以预示 BC 患者预后不良,而去甲基化酶 FTO 的表达水平升高则与 BC 患者预后好相关,其下调表达与 BC 的预后不良相关。

四、展 望

在 BC 的研究中,m6A 甲基化修饰已经被证明与该疾病的发生、发展和预后密切相关。m6A 甲基化与 BC 细胞增殖分化、转移、耐药等多个方面都存在着紧密的关联。研究表明,m6A 甲基化可以影响 BC 细胞增殖和分化,从而调节 BC 细胞的生长和扩散。同时,m6A 甲基化也与 BC 细胞的转移和侵袭有关,可能通过改变肿瘤相关信号通路和增强肿瘤转移程序的激活来促进 BC 的转移。此外,m6A 甲基化与 BC 耐药也有密切的关系,有研究发现,m6A 甲基化水平的改变可以影响 BC 细胞对化疗药物的敏感度。最后,m6A 甲基化还被证明可以用作 BC 患者预后的标志物,预测患者的生存率和复发率。总之,m6A 甲基化是一个非常重要的 RNA 修饰方式,已被证明在 BC 中起着重要作用。深入研究 m6A 甲基化修饰的机制和作用,有助于更好地理解 BC 的发生和发展,为治疗 BC 提供新的靶点和策略。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, *et al.* Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249
- Li X, Ma S, Deng Y, *et al.* Targeting the RNA m⁶A modification for cancer immunotherapy[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 76
- 王健生. m6A 去甲基化酶 FTO 调控乳腺癌的作用与机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2021
- Yang C, Hu Y, Zhou B, *et al.* The role of m⁶A modification in physiology and disease[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(11): 960
- Fang Z, Mei W, Qu C, *et al.* Role of m⁶A writers, erasers and readers in cancer[J]. Exp Hematol Oncol, 2022, 11(1): 45
- Boccaletto P, Machnicka MA, Purta E, *et al.* MODOMICS: a database of RNA modification pathways[J]. 2017 update. Nucleic Acids Res, 2018, 46(D1): D303–D307
- Deng LJ, Deng WQ, Fan SR, *et al.* m⁶A modification: recent advances, anticancer targeted drug discovery and beyond[J]. Mol Cancer, 2022, 21(1): 52
- Wang Y, Wang Y, Gu J, *et al.* The role of RNA m⁶A methylation in lipid metabolism[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 866116
- Mushegian A. Methyltransferases of Riboviria[J]. Biomolecules, 2022, 12(9): 1247
- Zhang TP, Li R, Wang LJ, *et al.* Roles of the m⁶A methyltransferases METTL3, METTL14, and WTAP in pulmonary tuberculosis[J]. Front Immunol, 2022, 13: 992628
- Onalan E, Yakar B, Onalan EE, *et al.* m⁶A RNA, FTO, ALKBH5 expression in Type 2 diabetic and obesity patients[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2022, 32(9): 1143–1148
- Chen Z, Qi M, Shen B, *et al.* Transfer RNA demethylase ALKBH3 promotes cancer progression via induction of tRNA – derived small RNAs[J]. Nucleic Acids Res, 2019, 47(5): 2533–2545
- Zhou LL, Xu H, Huang Y, *et al.* Targeting the RNA demethylase FTO for cancer therapy[J]. RSC Chem Biol, 2021, 2(5): 1352–1369
- Qu J, Yan H, Hou Y, *et al.* RNA demethylase ALKBH5 in cancer: from mechanisms to therapeutic potential[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 8
- Liu C, Yang Z, Li R, *et al.* Potential roles of N⁶ – methyladenosine (m⁶A) in immune cells[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 251
- 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
- Geuens T, Bouhy D, Timmerman V. The hnRNP family: insights into their role in health and disease[J]. Hum Genet, 2016, 135(8): 851–867
- Shao W, Zhao H, Zhang S, *et al.* A pan – cancer landscape of IGF2BPs and their association with prognosis, stemness and tumor immune microenvironment[J]. Front Oncol, 2023, 12: 1049183
- Shimizu H, Hohjoh H. FMRP, FXR1 protein and Dlg4 mRNA, which are associated with fragile X syndrome, are involved in the ubiquitin – proteasome system[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 1956
- 郝亚娟, 刘颖斌. RNA m⁶A 甲基化修饰酶调控肿瘤的功能及其抑制剂的研究进展[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2021, 41(6): 809–814
- Yang DD, Chen ZH, Yu K, *et al.* METTL3 promotes the progression of gastric cancer via targeting the MYC pathway[J]. Front Oncol, 2020, 10: 115
- Jouali F, El Ansari FZ, Marchoudi N, *et al.* EGFR, BRCA1, BRCA2 and TP53 genetic profile in Moroccan triple negative breast cancer cases[J]. Int J Mol Epidemiol Genet, 2020, 11(1): 16–25
- Xu Y, Ye S, Zhang N, *et al.* The FTO/miR – 181b – 3p/ARL5B signaling pathway regulates cell migration and invasion in breast cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2020, 40(10): 484–500
- Zhang C, Samanta D, Lu H, *et al.* Hypoxia induces the breast cancer stem cell phenotype by HIF – dependent and ALKBH5 – mediated m⁶A – demethylation of NANOG mRNA[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(14): E2047–E2056
- Li Y, Zheng D, Wang F, *et al.* Expression of demethylase genes, FTO and ALKBH1, is associated with prognosis of gastric cancer[J]. Dig Dis Sci, 2019, 64(6): 1503–1513
- Holley AJ, Hodges SL, Nolan SO, *et al.* A single seizure selectively impairs hippocampal – dependent memory and is associated with alterations in PI₃K/Akt/mTOR and FMRP signaling[J]. Epilepsia Open, 2018, 3(4): 511–523

(下转第 116 页)

对高凝的状态^[18]。

进一步进行二元 Logistic 回归分析,结果显示,D-二聚体、C 反应蛋白、cTNT、收缩压是诊断主动脉夹层的独立危险因素,而淋巴细胞百分比和淋巴细胞绝对值是诊断心肌梗死的独立危险因素,再基于上述指标利用 R 语言绘制列线图,根据列线图制订鉴别诊断评分表。对参与建模的 320 例患者评分采用 ROC 曲线方法进行内部验证,AUC 为 0.978,最佳截断值为 40.70 分,敏感度和特异性为 92.5% 和 96.0%。

综上所述,本研究通过列线图制订主动脉夹层与心肌梗死鉴别诊断评分表,并证实评分 >40.70 分的急性胸痛患者,主动脉夹层风险较高。可在临床一线推广应用,对于主动脉夹层风险较高的患者,尽早采用胸腹主动脉 CTA 及时确诊或排除主动脉夹层,同时给予降压、镇痛等早期干预治疗,从而提高诊治质量,改善患者预后。本研究的不足之处在于本研究样本量小,并且为单中心回顾性研究,应继续扩大样本量对鉴别诊断评分表予以进一步证实。

利益冲突声明:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- 1 C. AC, Madeline D, Chrisanne C, *et al.* Current state and future directions of genomic medicine in aortic dissection: a path to prevention and personalized care[J]. *Seminars in Vascular Surgery*, 2022, 35(1): 51-59
- 2 Jansen Klomp WW, Brandon Bravo Bruinsma GJ, Peelen LM, *et al.* Clinical recognition of acute aortic dissections: insights from a large single-centre cohort study[J]. *Neth Heart J*, 2017, 25(3): 200-206
- 3 卜雪芹, 田福利. 主动脉夹层误诊为急性冠脉综合征 1 例[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2015, 7(3): 407-408
- 4 Wang W, Wu J, Zhao X, *et al.* Type-A aortic dissection manifesting as acute inferior myocardial infarction: 2 case reports[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(43): e17662
- 5 Salmasi MY, Al-Saadi N, Hartley P, *et al.* The risk of misdiagnosis

- in acute thoracic aortic dissection: a review of current guidelines[J]. *Heart*, 2020, 106(12): 885-891
- 6 董权平, 张逸询, 钟振威. 血清 D-二聚体、cTnI 及血压变化在急性心肌梗死和主动脉夹层诊断中的应用价值[J]. *吉林医学*, 2022, 43(1): 103-104
 - 7 刘云, 孙静芳, 马萍. 外周血血细胞参数在急性主动脉夹层与急性心肌梗死鉴别中的价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2021, 36(1): 132-135
 - 8 赵路静, 李志刚. 主动脉夹层的进展[J]. *继续医学教育*, 2018, 32(11): 106-108
 - 9 Task force members, Erbel R, Aboyans V, *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases; document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(41): 2873-2926
 - 10 刘君, 何咏聪, 张晓雪, 等. 酷似急性心肌梗死的主动脉夹层临床特征分析[J]. *中山大学学报: 医学版*, 2019, 40(1): 110-116
 - 11 JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of aortic aneurysm and aortic dissection (JCS 2011) - digest version [J]. *Circ J*, 2013, 77(3): 789-828
 - 12 刘洁香, 徐宁, 胡蛟龙, 等. 外周血 NLR 联合 PLR 对主动脉夹层的诊断意义[J]. *贵州医科大学学报*, 2021, 46(8): 981-986
 - 13 宋克玉, 吴旭平. 降钙素原、C 反应蛋白和白细胞联合检测在主动脉夹层和急性心肌梗死鉴别诊断中的意义[J]. *解放军医学院学报*, 2018, 39(9): 778-781
 - 14 赵帝, 石晓丹, 谢瑱, 等. 非 HIV 人群中结核性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎鉴别诊断列线图模型的开发和验证[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2021, 48(2): 103-109
 - 15 郑慧, 李建玉, 王珊, 等. 基于肺磨玻璃结节 CT 征象的诊断模型列线图评估肺癌浸润性[J]. *放射学实践*, 2021, 36(4): 470-474
 - 16 李连冲, 胡振东, 赵璐洋, 等. Stanford A 型主动脉夹层术后血流感染危险因素及感染性标志物早期预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(23): 3562-3566
 - 17 何俊华, 曾智. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和平均血小板体积与淋巴细胞比值预测 ST 段抬高型心肌梗死短期预后的价值[J]. *中国心血管病研究*, 2022, 20(10): 888-892
 - 18 王进, 孙承谋, 李俊, 等. 血清 D-二聚体在不同类型主动脉夹层诊断中的应用[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(4): 634-638

(收稿日期: 2022-11-17)

(修回日期: 2023-02-01)

(上接第 13 页)

- 27 Wang H, Xu B, Shi J. N6-methyladenosine METTL3 promotes the breast cancer progression via targeting Bcl-2[J]. *Gene*, 2020, 722: 144076
- 28 Jin D, Guo J, Wu Y, *et al.* m6A demethylase ALKBH5 inhibits tumor growth and metastasis by reducing YTHDFs-mediated YAP expression and inhibiting miR-107/LATS2-mediated YAP activity in NSCLC [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 40
- 29 Gong PJ, Shao YC, Yang Y, *et al.* Analysis of N6-methyladenosine methyltransferase reveals METTL4 and ZC3H13 as tumor suppressor genes in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 578963
- 30 Zhang X, Cong T, Wei L, *et al.* YTHDF3 modulates hematopoietic stem cells by recognizing RNA m6A modification on Ccnd1 [J]. *Haematologica*, 2022, 107(10): 2381-2394
- 31 Zhou Y, Fan K, Dou N, *et al.* YTHDF2 exerts tumor-suppressor roles in gastric cancer via up-regulating PPP2CA independently of m6A modification[J]. *Biol Proced Online*, 2023, 25(1): 6

- 32 Niu Y, Lin Z, Wan A, *et al.* RNA N6-methyladenosine demethylase FTO promotes breast tumor progression through inhibiting BNIP3 [J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1): 46
- 33 Li S, Jiang F, Chen F, *et al.* Effect of m6A methyltransferase METTL3-mediated MALAT1/E2F1/AGR2 axis on adriamycin resistance in breast cancer[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2022, 36(1): e22922
- 34 汪家佳, 国志浩, 张健. 阿霉素、顺铂提升三阴性乳腺癌细胞 RNA m6A 甲基化水平及其机制探讨[J]. *现代肿瘤医学*, 2022, 30(13): 2336-2341
- 35 Sun Y, Dong D, Xia Y, *et al.* YTHDF1 promotes breast cancer cell growth, DNA damage repair and chemoresistance[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(3): 230
- 36 纪琳娣, 徐婷娟, 殷梧, 等. m⁶A 去甲基酶 FTO 促进 HER2 阳性乳腺癌细胞对曲妥珠单抗耐药[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56(12): 1885-1890

(收稿日期: 2023-05-19)

(修回日期: 2023-06-15)