

# 非小细胞肺癌组织中肥胖基因 *FTO* 的表达水平及其对肿瘤细胞血管生成的影响\*

潘华琴<sup>1</sup> 陈燕华<sup>1</sup> 应海玲<sup>2</sup> 顾艺难<sup>1</sup>

(1. 泰州市人民医院, 江苏 泰州 225300; 2. 南通大学医学院, 江苏 南通 226019)

**【摘要】** 目的 观察脂肪和肥胖相关蛋白 (FTO) 在非小细胞肺癌 (NSCLC) 中的表达及其对非小细胞肺癌 (NSCLC) 血管生成的作用并探讨机制。方法 RT-qPCR 检测 45 个 NSCLC 组织和癌旁组织中 FTO 的表达水平, 蛋白免疫印迹观察组织中 FTO 的蛋白表达, 分为癌旁和 NSCLC 组。使用 shRNA 敲低 FTO, 分为 sh-NC 和 sh-FTO 组。RT-qPCR 检测 5 个肺癌细胞系和气管上皮细胞中 FTO 的表达水平, 蛋白免疫印迹观察细胞中 FTO 的蛋白表达。细胞计数试剂盒 8 (CCK-8) 和荷瘤实验分别检测 FTO 对 NSCLC 细胞在体外和体内增殖能力的影响。Tube 形成实验观察小管形成的长度。结果 FTO 在 45 例 NSCLC 组织中的 mRNA 和蛋白表达高于癌旁组织 (均  $P < 0.05$ )。FTO 的体外肺癌细胞表达同样高于气管上皮细胞 (均  $P < 0.05$ )。敲低 FTO (sh-FTO) 抑制 NSCLC 细胞在体内和体外的增殖 (均  $P < 0.05$ ), 且敲低 FTO 抑制 NSCLC 细胞的小管形成长度 ( $P < 0.05$ )。结论 FTO 在 NSCLC 组织中的表达高于癌旁组织。低表达 FTO 通过抑制增殖和血管新生影响 NSCLC 的发生和发展。

**【关键词】** 脂肪和肥胖相关蛋白; 非小细胞肺癌; 肿瘤生长; 血管生成; 肥胖基因

**【中图分类号】** R734.2 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2021.11.006

## The expression level of obesity gene *FTO* in non-small cell lung cancer tissues and its effect on tumor cell angiogenesis

PAN Huaqin<sup>1</sup>, CHEN Yanhua<sup>1</sup>, YING Hailing<sup>2</sup>, GU Yinan<sup>1</sup>

(1. Jiangsu Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu, China;

2. School of Medicine, Nantong University, Nantong 226019, Jiangsu, China)

**【Abstract】** **Objective** To observe the expression of obesity-related protein (FTO) in non-small cell lung cancer (NSCLC) and its effect on NSCLC angiogenesis and explore the mechanism. **Methods** RT-qPCR was used to detect the expression level of FTO in 45 NSCLC tissues and adjacent tissues. Western blotting was used to observe the protein expression of FTO in the tissues. They were divided into adjacent and NSCLC groups. ShRNA was used to knock down FTO in vitro, and the cells were divided into sh-NC and sh-FTO groups. RT-qPCR was used to detect the expression level of FTO in 5 lung cancer cell lines and airway epithelial cells, and the protein expression of FTO in the cells was observed by western blotting. Cell counting kit 8 (CCK-8) and tumor-bearing experiment were used to detect the effects of FTO on the proliferation of NSCLC cells in vitro and in vivo. The tube formation experiment observes the length of the tube formation. **Results** The mRNA and protein expression of FTO in 45 cases of NSCLC tissues was higher than that of adjacent tissues (all  $P < 0.05$ ). The expression of FTO in lung cancer cells in vitro was also higher than that of airway epithelial cells (all  $P < 0.05$ ). Knockdown of FTO (sh-FTO) inhibited the proliferation of NSCLC cells in vivo and in vitro (both  $P < 0.05$ ), and knockdown of FTO inhibited the tubule formation length of NSCLC cells ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The expression of FTO in NSCLC tissue is higher than that in adjacent tissues. Low expression of FTO affects the occurrence and development of NSCLC by inhibiting proliferation and angiogenesis.

**【Key words】** Fat mass- and obesity-associated protein; Non-small cell lung cancer; Tumor growth; Angiogenesis

基金项目: 吴阶平医学基金会临床科研专项资助基金 (320.6750.

19073-26)

通信作者: 顾艺难, E-mail: difchoc@163.com

非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 是全球癌症死亡的主要原因之一<sup>[1-2]</sup>。我国肺癌的发生率逐年升高, 尽管进行了数十年的努力以治疗这种

恶性疾病,但是肺癌的预后仍然不利,晚期 NSCLC 尤为显著<sup>[3]</sup>,因此需不断探索其发生发展机制,研究新的有效的诊断和治疗方法<sup>[4]</sup>。过去十年的研究中,人们对肺癌基因组和信号通路的深入分析进一步将 NSCLC 定义为一种具有遗传和细胞异质性的独特疾病<sup>[5]</sup>。人们利用通过微创技术获得的较小样本,开发分子检测用来鉴定可用于临床诊断的遗传变异,但是工作仍然繁重<sup>[6]</sup>。因此,分子和细胞机制的探究仍然是明晰肺癌生长和发展规律的重要手段。脂肪和肥胖相关蛋白(FTO)或称为依赖酮戊二酸的双加氧酶,是一种在人类中由 FTO 基因编码的酶<sup>[7]</sup>。已在包括哺乳动物在内的大多数真核生物中发现 mRNA 可被 N6-甲基腺苷(m6A)广泛修饰<sup>[8-9]</sup>。FTO 基因在胎儿和成人组织中丰富表达,而且有效地使含有 RNA 的 m6A 去甲基化<sup>[10-11]</sup>。通过使目标 mRNA 脱甲基,FTO 参与了多种生理和病理过程,包括肥胖<sup>[12]</sup>、糖尿病<sup>[13]</sup>、组织分化和癌症<sup>[14]</sup>。例如,FTO 作为 N6-甲基腺苷 RNA 脱甲基酶在急性髓细胞白血病中起着致癌作用<sup>[15]</sup>。但 FTO 在人类 NSCLC 中的作用仍然未知。研究显示,人 NSCLC 组织中 FTO 的 mRNA 的水平上调<sup>[16-17]</sup>。而且敲低 FTO 与肝内胆管细胞癌的血管生成和肿瘤微血管密度相关<sup>[18]</sup>。本研究观察了 NSCLC 患者肺癌组织与邻近癌旁组织中 FTO 的表达以及敲低 FTO 对 NSCLC 细胞血管生成的影响,现报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 一般资料 纳入 2019 年 1~12 月在我院治疗的 45 例 NSCLC 患者。其中包括 31 例男性和 14 例女性,平均年龄 59.8 岁,TNM 分期:I 期患者 15 例,II~III 期 21 例,IV 期 9 例。肿瘤在组织学上分为 22 例腺癌和 23 例鳞状细胞癌。肺癌的诊断是根据世界卫生组织的形态学标准确定的。本研究经我院的医学伦理委员会审核通过,并经过患者和家属的知情同意。收集手术中留存的癌组织以及癌旁组织标本,保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 。

1.2 实时定量 PCR(RT-qPCR) 使用 TRIzol(美国 Thermo 公司)从 NSCLC 组织或细胞中提取总 RNA。用一步 RT-PCR 试剂盒(日本 TaKaRa 公司)对  $1\ \mu\text{g}$  的总 RNA 进行合成第一链 cDNA。在 ABI-7500 RT-PCR 系统上使用 GE Green II(日本 TaKaRa 公司)进行 qPCR 检测。Tubulin 基因被用作内参。本研究中使用的引物如下:FTO forward:  $5'$ -ACTTGCTCCTTATCTGACC- $3'$  FTO reverse:  $5'$ -TGTGCAGTGTGAGAAAGGCTT- $3'$ ; Tubulin forward:  $5'$ -CC AACCTGATGGGCATTGAGT- $3'$ ; Tubulin reverse:

$5'$ -CGGCATGTAGAAGAAGGGTG- $3'$ 。

1.3 蛋白免疫印迹 在 RIPA 裂解缓冲液(上海碧云天公司)中裂解肺组织,NSCLC 组织和培养的细胞。40 mg 蛋白质进行 SDS-PAGE 分离,并将蛋白质转移到 PVDF 膜(美国 Millipore)上,在 TBST 黄油中洗涤膜,在 5% 无脂牛奶中封闭 1 h。然后将膜与特异性一抗在  $4^{\circ}\text{C}$  孵育过夜。在该研究中使用了以下一级抗体:抗 FTO 抗体(美国 Cell Signaling Technology 公司,14386)和抗 Tubulin 抗体(美国 Cell Signaling Technology 公司,5335)。然后洗涤转印膜,与辣根过氧化物酶(HRP)偶联的二抗山羊抗兔 IgG H&L(美国 Abcam 公司,ab6721)或兔抗山羊 IgG H&L(美国 Abcam 公司,ab6741)孵育。信号由化学发光底物(美国 Thermo Scientific 公司,34080)检测,并使用 Blue Devil 放射自显影胶片进行显影。

1.4 细胞培养 从美国 ATCC 购买获得人肺癌细胞株 A549、LC-AI、NCIeH1882、NCIeH466、HCIeH522 和人气道上皮细胞(人气道上皮细胞 HSAEC)。将细胞培养在含有 10% 胎牛血清(Gibco)、100 U/mL 青霉素和 100 mg/mL 链霉素的高糖 DMEM (Gibco) 中。所有细胞在  $37^{\circ}\text{C}$ ,含 5%  $\text{CO}_2$  的湿化气氛下培养。

1.5 慢病毒包装 制备携带短发夹 RNA (short hairpin RNA, shRNA)的慢病毒,用以敲除 FTO。对照 sh-NC、sh-FTO 的逆转录病毒颗粒购于美国 Sigma 公司。shRNA 序列为: shFTO-1 #:  $5'$ -GCAGCTGAAATATCCTAAACT- $3'$ , shFTO-2 #:  $5'$ -GCTGA AATAGCCGCTGCTTGT- $3'$ 。并将 shRNA 和肺癌细胞一起孵育 24 h。

1.6 体外细胞增殖测定 按照制造商说明书,使用 CCK-8 细胞增殖测定试剂盒(美国 R&D SYSTEMS 公司)检测细胞增殖。

1.7 荷瘤实验 实验体内肿瘤移植实验参考之前的研究<sup>[19]</sup>。在收获后的 30 min 内,在 4 至 6 w 龄的雄性小鼠的左右两侧皮下注射相同数量的 sh-NC 或 sh-FTO 的 A549 细胞。在实验结束时(4 w)测量肿瘤重量,每五天定量肿瘤体积。

1.8 小管形成实验 在  $37^{\circ}\text{C}$  的条件下,将  $50\ \mu\text{L}$  的荧光素(购于美国 BD Biosciences,公司)溶解基质在孔中孵育 0.5 h。将各组 A549 细胞( $2 \times 10^4$ /孔)接种于 96 孔板中,使用溶解基质。观察管状结构,并在显微镜下(德国 莱卡)拍摄。

1.9 统计学分析 采用 GraphPad Prism 6 软件进行统计学分析,如果没有另外的信息,所有值均表示为至少三个独立实验的  $\text{mean} \pm \text{SEM}$ 。使用  $t$  检验或单向方差分析确定各组之间的统计差异, $P < 0.05$  为差

异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 FTO 在人非小细胞肺癌组织中的表达 检测

FTO 在人肺癌组织中的表达。与癌旁组 ( $10.23 \pm 2.06$ ) 相比, NSCLC 组 ( $14.61 \pm 1.71$ ) 中 FTO 的

mRNA 水平上调, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), (图 1A、1B)。此外, 蛋白免疫印迹分析得出癌旁非癌组织和肺癌组织的相对表达量分别为 ( $1.00 \pm 0.12$ ) 和 ( $2.02 \pm 0.19$ ), 与癌旁组比, NSCLC 组中 FTO 的蛋白水平上调 ( $P < 0.01$ ), 见图 1C、1D。

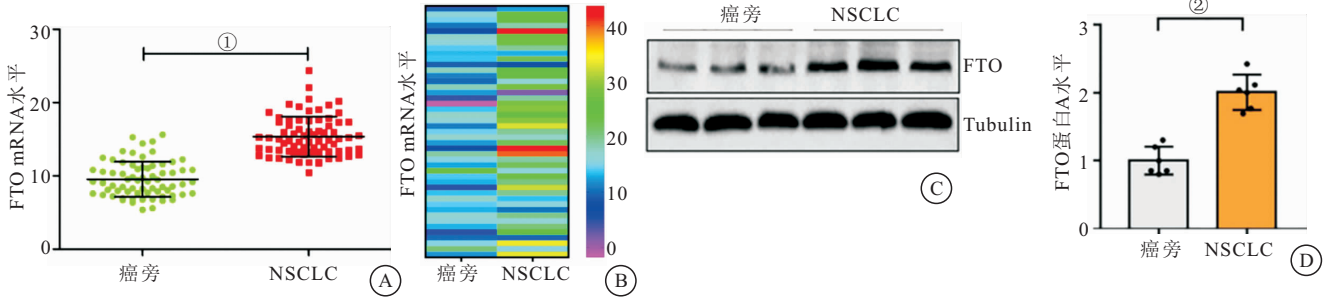


图 1 FTO 在非小细胞肺癌组织中的 mRNA 和蛋白的表达

Figure 1 mRNA and protein expression of FTO in non-small cell lung cancer

注: A. RT-qPCR 检测 FTO mRNA 表达的散点图; B. RT-qPCR 检测 FTO mRNA 表达热图; C. FTO 蛋白表达条带图; D. FTO 蛋白表达条带的统计柱形图。与癌旁比较, ①  $P < 0.05$ ; 与癌旁比较, ②  $P < 0.01$

2.2 FTO 在肺癌细胞中的表达 检测正常人肺上皮细胞 (HSAEC) 和肺癌细胞系 (NCIeH1992、NCIeH446、NCIeH566、A549、LC1A1) 中 FTO 的 mRNA 水平分别为 ( $1.00 \pm 0.03$ )、( $2.43 \pm 0.04$ )、( $3.17 \pm$

$0.08$ )、( $1.45 \pm 0.05$ )、( $2.03 \pm 0.05$ )、( $3.52 \pm 0.12$ )。结果显示, 与 HSAEC 相比, 肺癌细胞中 FTO 的 mRNA 和蛋白水平均升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见图 2。

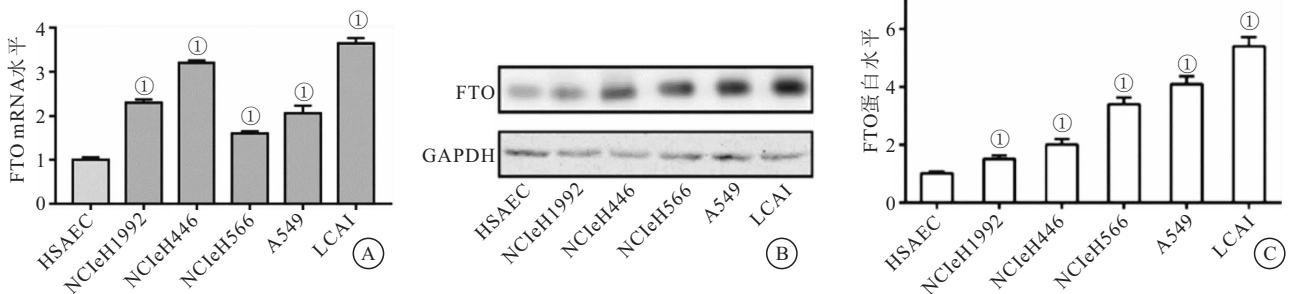


图 2 FTO 在肺癌细胞中的 mRNA 和蛋白的表达

Figure 2 mRNA and protein expression of FTO in lung cancer cells

注: A. RT-qPCR 检测 FTO mRNA 表达柱形图; B. FTO 蛋白表达条带图; C. FTO 蛋白表达条带的统计柱形图。与癌旁比较, ①  $P < 0.05$

2.3 敲低 FTO 在体外抑制肺癌细胞的生长 为了研究 FTO 在人肺癌中的功能, 我们用慢病毒介导的 shRNA 敲低肺癌细胞 A549 和 LC-AI 后的 FTO 表达, 其中 A549 细胞的 sh-NC 组、sh-FTO # 1 组、sh-FTO # 2 组的相对表达分别为 ( $1.00 \pm 0.08$ )、( $0.19 \pm 0.03$ )、( $0.12 \pm 0.06$ ); sh-FTO # 1 组和 sh-FTO # 2 组的表达均低于 sh-NC (均  $P < 0.01$ ); LC-AI 细胞的 sh-NC 组、sh-FTO # 1 组、和 sh-FTO # 2 组的相对表达分别为 ( $1.00 \pm 0.02$ )、( $0.07 \pm 0.02$ )、( $0.06 \pm 0.01$ ); sh-FTO # 1 组和 sh-FTO # 2 组的均低于 sh-NC (均  $P < 0.01$ ), 见图 3A。分析了敲低 FTO 对

细胞增殖的影响。其中 LC-AI 细胞的 sh-NC 组、sh-FTO # 1 组、sh-FTO # 2 组中的相对 CCK8 值分别为 ( $9.83 \pm 1.02$ )、( $4.20 \pm 0.38$ )、( $4.51 \pm 0.30$ ), sh-FTO # 1 组和 sh-FTO # 2 组的相对 CCK8 值均低于 sh-NC 组 (均  $P < 0.01$ ); A549 细胞的 sh-NC 组、sh-FTO # 1 组、sh-FTO # 2 组中的相对 CCK8 值分别为 ( $8.72 \pm 3.20$ )、( $4.31 \pm 0.18$ )、( $4.73 \pm 0.22$ ), sh-FTO # 1 组和 sh-FTO # 2 组的相对 CCK8 值均低于 sh-NC 组 (均  $P < 0.01$ ), 见图 3B、3C。结果表明, 敲低 FTO 抑制了人肺癌细胞的体外增殖, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

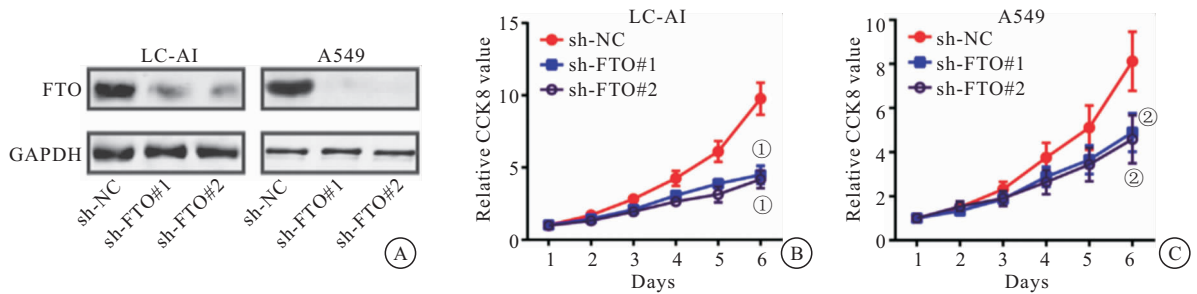


图 3 敲低 FTO 对肺癌细胞增殖的影响

Figure 3 Effect of knockdown FTO on proliferation of lung cancer cells

注: A. 蛋白免疫印迹检测 FTO 敲低后的表达; B. CCK-8 检测敲低 FTO 对 LC-AI 细胞增殖的影响; C. CCK-8 检测敲低 FTO 对 A549 细胞增殖的影响。①与 sh-NC 比较,  $P < 0.01$

2.4 敲低 FTO 抑制体内肺癌肿瘤生长 另外, 将具有 FTO 稳定敲低的 A549 细胞进行小鼠体内癌细胞生长测定的体内异种移植实验。我们最终分析了从裸鼠分离出的肿瘤的肿瘤重量。结果显示, sh-FTO # 1 组、sh-FTO # 2 组的肿瘤体积均低于 sh-NC 组(均  $P < 0.01$ )。sh-NC 组、sh-FTO # 1 组、sh-FTO # 2 组的肿瘤质量分别为  $(1.05 \pm 0.34)g$ 、 $(0.51 \pm 0.19)g$ 、 $(0.70 \pm 0.22)g$ , sh-FTO # 1 组和 sh-FTO # 2 组的肿瘤质量均低于 sh-NC 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。表明 FTO 敲除抑制了 A549 细胞的体内生长, 见图 4。

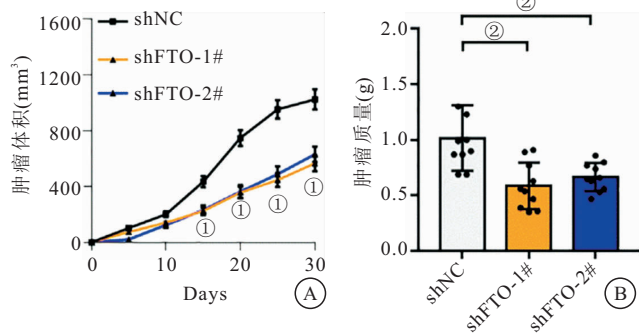


图 4 FTO 对裸鼠体内肺癌肿瘤生长的影响

Figure 4 Effects of FTO on lung cancer tumor growth in nude mice

注: A. 裸鼠肿瘤体积; B. 裸鼠肿瘤质量。与 sh-NC 比较, ① $P < 0.05$ ; 与 sh-NC 比较, ② $P < 0.01$

2.5 FTO 在体外抑制 NSCLC 的小管生成 探讨了敲低 FTO 是否抑制 NSCLC 的小管生成。sh-NC 组、sh-FTO # 1 组、sh-FTO # 2 组的小管相对长度分别为  $(1.00 \pm 0.01)$ 、 $(0.47 \pm 0.07)$ 、 $(0.52 \pm 0.02)$ , sh-FTO # 1 组和 sh-FTO # 2 组的小管相对长度均低于 sh-NC 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见 5。

### 3 讨论

本研究观察到 FTO 在 NSCLC 组织和多个肺癌细胞系中的表达明显升高, 在体外对 FTO 进行敲低后

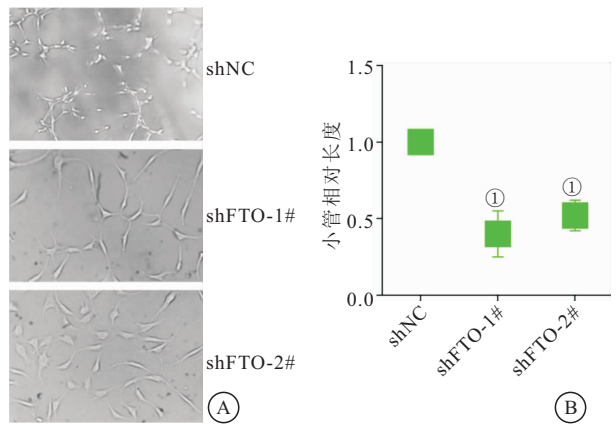


图 5 FTO 对体外 A549 细胞的小管形成影响结果

Figure 5 Effects of FTO on tubule formation in A549 cells in vitro

注: A. Tube 形成实验观察 A549 细胞的小管形成; B. 小管长度的变化统计图。与 sh-NC 比较, ① $P < 0.05$

观察到 NSCLC 细胞的增殖率降低, 且对 NSCLC 细胞的血管生成能力和迁移率有明显抑制作用。本研究表明 FTO 是极为有潜力的血管生成相关的基因。

近年来的 FTO 的基因多态性研究显示 FTO 的 SNP(包括 rs9939609、rs17817449、rs8050136、rs1477196、rs6499640、rs16953002、rs11075995、rs1121980)和超重/肥胖及多种类型的癌症(包括乳腺癌、前列腺癌、肾癌、子宫内膜癌、胰腺癌、淋巴瘤和白血病)的风险增加密切相关<sup>[20-21]</sup>。而且, FTO 内含子中的 SNP 都与乳腺癌风险显著相关<sup>[22]</sup>。值得注意的是, FTO 内含子之外的 SNP 也可能与癌症风险相关 FTO 内含子与黑色素瘤风险显著相关<sup>[21]</sup>。最近研究表明, FTO 在多种癌症中过度表达也发挥致癌作用<sup>[23-24]</sup>, 如白血病, 脑肿瘤, 乳腺癌, 胃癌和宫颈鳞状细胞癌<sup>[22, 25-28]</sup>。Li 等在体内动物模型研究证明了 FTO 在癌症中的关键致癌作用, 其中 FTO 在某些急性髓性白血病(AML)的亚型中高表达, 强制表达 FTO 明显促进人 AML 细胞的存活和增殖, 并抑制人类 AML 细胞的分

化和凋亡,而强制表达 FTO 显著促进小鼠的白血病发生<sup>[29]</sup>。然而到目前为止鲜见 FTO 在 NSCLC 中的研究报道,本研究观察了 45 例 NSCLC 患者的癌组织和临近非癌组织中 FTO 的表达。结果表明,在 NSCLC 中 FTO 无论在 mRNA 水平还是蛋白水平,均比临近的非癌组织中高表达。另外,本研究利用五种肺癌细胞系 A549、LC-AI、NCIeH1882、NCIeH466、HClE522,观察其与正常人小气道上皮细胞(人气道上皮细胞 HSAEC)FTO mRNA 和蛋白的表达变化,结果显示 FTO 在肺癌细胞中的表达高于 HSAEC。由于 FTO 表达与肿瘤的关系,研究一致显示 FTO 高表达与肿瘤发展相关<sup>[23]</sup>。因此本实验结果的非小细胞肺癌中 FTO 高表达可能与非小细胞肺癌的发展同样有关。

有研究显示,敲低 FTO 可以显著增强人急性髓细胞性白血病 AML 细胞对全反式维甲酸的反应,并促进 ATRA 诱导的 AML 细胞分化<sup>[30]</sup>。R-2HG 处理还使人 AML 细胞对体外标准化疗药物(如 ATRA,阿扎胞苷,地西他滨和柔红霉素)的敏感性增强<sup>[30]</sup>。与 FTO 在耐药性中的作用相一致,FTO 的过度表达是胃癌和子宫内膜癌等癌症预后不良的标志<sup>[27-28]</sup>。本研究使用 shRNA 在两个肺癌细胞系中敲低 FTO,观察到 FTO 敲低可以明显抑制肿瘤细胞的增殖能力,并抑制肿瘤细胞在体内的生长。表明在非小细胞肺癌中 FTO 可能是一个潜在的治疗靶点。

人们在多种癌症类型中都观察到了血管生长和新的血管形成<sup>[31-32]</sup>。该过程取决于调节血管生成的因子并可能影响癌症侵袭性<sup>[33]</sup>。而且当内源性 FTO 的表达减少时,肿瘤细胞的增殖、侵袭被抑制<sup>[30]</sup>。Cui 等<sup>[34]</sup>发现在小鼠中用 FTO 抑制剂靶向胶质母细胞瘤干细胞样细胞可以显著抑制体内由 GSC 引发的肿瘤发展。也有报道显示 FTO 表达的减少显著抑制人胃癌细胞系的细胞增殖,迁移和侵袭,当强制表达 FTO 时观察到相反的现象<sup>[35]</sup>。甚至 FTO 已被报道可参与促进肿瘤中的血管新生<sup>[17]</sup>,但是在其他肿瘤中的报道较少。而多数研究证实 FTO 可以抑制肺癌细胞的体外侵袭现象<sup>[36]</sup>。我们推测 FTO 可能会影响非小细胞肺癌的血管生成能力。本研究体外敲低 FTO 后,A549 细胞的小管形成的长度降低了近 50%,证实敲低 FTO 可抑制非小细胞肺癌细胞的血管生成能力。表明 FTO 的表达模式可能影响肿瘤的血管生长,仍需更多的体内实验进行证实。

#### 4 结论

FTO 在 NSCLC 组织中的表达高于癌旁组织。低表达 FTO 通过抑制增殖和血管新生影响 NSCLC 的发生和发展。

#### 【参考文献】

- [1] 王坤. 1990-2016 年 29 个癌症组的全球、区域和国家癌症发病率,死亡率,寿命损失年,伤残损失健康生命年和伤残调整生命年疾病负担研究的系统分析[J]. 中华预防医学杂志, 2020(3): 336-336.
- [2] 吴炳群, 魏慎海, 田进涛, 等. 不同转移部位的非小细胞肺癌患者的生存时间比较[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2):105-110.
- [3] 李明耀, 项振飞, 王中帼, 等. 同步放化疗与序贯放化疗治疗局部晚期非小细胞肺癌的临床效果比较[J]. 中国基层医药, 2019(7):868-872.
- [4] IAMS W T, PORTER J, HORN L. Immunotherapeutic approaches for small-cell lung cancer [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020,17(5):300-312.
- [5] DERCLER L, FRONHEISER M, LU L, et al. Identification of Non-Small Cell Lung Cancer Sensitive to Systemic Cancer Therapies Using Radiomics[J]. Clin Cancer Res, 2020,26(9):2151-2162.
- [6] PENNELL N A, ARCILA M E, GANDARA D R, et al. Biomarker Testing for Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Real-World Issues and Tough Choices[J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2019,39:531-542.
- [7] 王亚男, 董学君, 徐秀平, 等. FTO 多态性与乳腺癌易感性的荟萃分析[J]. 中华临床实验室管理电子杂志, 2017,5(3):165-170.
- [8] KRÜGER N, BIWER L A, GOOD M E, et al. Loss of Endothelial FTO Antagonizes Obesity-Induced Metabolic and Vascular Dysfunctions[J]. Circ Res, 2020,126(2):232-242.
- [9] 麻婷, 孙小燕, 张学红. N6-甲基腺苷(m6A)修饰调控配子发生、胚胎发育和性别决定的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2020, 40(4):340-343.
- [10] DING Y, QI N, WANG K, et al. FTO Facilitates Lung Adenocarcinoma Cell Progression by Activating Cell Migration Through mRNA Demethylation[J]. Onco Targets Ther, 2020, 13:1461-1470.
- [11] 李倩, 罗昭锋, 郭晓磊, 等. 18 $\alpha$ -甘草次酸对 IHH-4 细胞 FTO 表达及增殖, 迁移的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 295(13): 22-26.
- [12] DAYA M, PUJANTO D A, WITJAKSONO F, et al. Obesity risk and preference for high dietary fat intake are determined by FTO rs9939609 gene polymorphism in selected Indonesian adults [J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2019,28(1):183-191.
- [13] MARCINKOWSKI M, PILŹYS T, GARBICZ D, et al. Human and Arabidopsis alpha-ketoglutarate-dependent dioxygenase homolog proteins-New players in important regulatory processes [J]. IUBMB Life, 2020,72(6):1126-1144.
- [14] DENG X, SU R, WENG H, et al. RNA N6-methyladenosine modification in cancers: current status and perspectives[J]. Cell Res, 2018,28(5):507-517.
- [15] LI Z, WENG H, SU R, et al. FTO Plays an Oncogenic Role in Acute Myeloid Leukemia as a N6-Methyladenosine RNA Demethylase[J]. Cancer Cell, 2017,31(1):127-141.
- [16] LIU J, REN D, DU Z, et al. m6A demethylase FTO facilitates tumor progression in lung squamous cell carcinoma by regulating

- MZF1 expression[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018,502(4):456-464.
- [17] RONG Z X, LI Z, HE J J, *et al*. Downregulation of Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Promotes the Progression of Intrahepatic Cholangiocarcinoma[J]. *Front Oncol*, 2019,9:369.
- [18] 丁雨迪. FTO 通过 mRNA 去甲基化促进肺腺癌细胞增殖、迁移及侵袭能力的研究[D]. 广西医科大学, 2019.
- [19] ZONNEVILLE J, SAFINA A, TRUSKINOVSKY A M, *et al*. TGF- $\beta$  signaling promotes tumor vasculature by enhancing the pericyte-endothelium association [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):670.
- [20] DRAGASEVIC S, STANKOVIC B, KOTUR N, *et al*. Metabolic Syndrome in Inflammatory Bowel Disease: Association with Genetic Markers of Obesity and Inflammation[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2020,18(1):31-38.
- [21] TODENDI P F, MARTÍNEZ J A, REUTER C P, *et al*. Influence of FTO (Fat mass and obesity) gene and parental obesity on Brazilian children and adolescents adiposity [J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2020, 10.1515/jpem-2019-0594.
- [22] AKBARI M E, GHOLAMALIZADEH M, DOAEI S, *et al*. FTO Gene Affects Obesity and Breast Cancer Through Similar Mechanisms; A New Insight into the Molecular Therapeutic Targets [J]. *Nutr Cancer*, 2018,70(1):30-36.
- [23] DENG X, SU R, STANFORD S, *et al*. Critical Enzymatic Functions of FTO in Obesity and Cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018,9:396.
- [24] 宣自学, 王如意, 胡颖, 等. m6A 去甲基化酶 FTO 在肿瘤中的作用及研究进展[J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(6):760-763.
- [25] MELSTROM L, CHEN J. RNA N6-methyladenosine modification in solid tumors; new therapeutic frontiers [J]. *Cancer Gene Ther*, 2020,10.1038/s41417-020-0160-4.
- [26] CUI Q, SHI H, YE P, *et al*. m6A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells [J]. *Cell Rep*, 2017,18(11):2622-2634.
- [27] 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.
- [28] ZHOU S, BAI Z L, XIA D, *et al*. FTO regulates the chemo-radiotherapy resistance of cervical squamous cell carcinoma (CSCC) by targeting  $\beta$ -catenin through mRNA demethylation [J]. *Mol Carcinog*, 2018,57(5):590-597.
- [29] LI G, CHEN Q, WANG L, *et al*. Association between FTO gene polymorphism and cancer risk: evidence from 16,277 cases and 31,153 controls [J]. *Tumour Biol*, 2012,33(4):1237-1243.
- [30] LI Z, WENG H, SU R, *et al*. FTO Plays an Oncogenic Role in Acute Myeloid Leukemia as a N6-Methyladenosine RNA Demethylase [J]. *Cancer Cell*, 2017,31(1):127-141.
- [31] ALSHANGITI A, CHANDHOKE G, ELLIS P M. Antiangiogenic therapies in non-small-cell lung cancer [J]. *Curr Oncol*, 2018,25:S45-S58. doi:10.3747/co.25.3747
- [32] 汤建华, 冯平, 张志华, 等. 下调 miR-92a 对非小细胞肺癌细胞增殖及血管生成因子表达的影响[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2019, 35(1):38-42.
- [33] LEI X, ZHONG Y, HUANG L, *et al*. Identification of a novel tumor angiogenesis inhibitor targeting Shh/Gli1 signaling pathway in Non-small cell lung cancer [J]. *Cell Death Dis*, 2020,11(4):232.
- [34] CUI Q, SHI H, YE P, *et al*. m6A RNA Methylation Regulates the Self-Renewal and Tumorigenesis of Glioblastoma Stem Cells [J]. *Cell Rep*, 2017,18(11):2622-2634.
- [35] XU D, SHAO W, JIANG Y, *et al*. FTO expression is associated with the occurrence of gastric cancer and prognosis. *Oncol Rep*, 2017,38(4):2285-2292.
- [36] LIU J, REN D, DU Z, *et al*. m6A demethylase FTO facilitates tumor progression in lung squamous cell carcinoma by regulating MZF1 expression [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 502(4):456-464.

(收稿日期: 2021-03-29; 修回日期: 2021-04-18; 编辑: 张翰林)

## 《西部医学》对来稿中参考文献著录的要求

参考文献是论文的重要组成部分,参考文献的引用包括内容的恰当引用、文中的合理状况、文末的正确著录三个方面。本刊对参考文献的著录执行最新国家标准 GB/T7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》中的规定。参考文献采用顺序编码制,按照引文先后顺序用阿拉伯数字连续编号。在正文引出处加方括号标注于右上角。所引用参考文献应该是作者亲自阅读过并与论文内容相关联,作者须核对原文并保证文字和原意无误,所著录各项内容必须完整、准确并符合国家标准要求。

相关参考文献的著录格式:

[期刊]作者(3名及3名以内全部著录;超过3名只著录前3名,后加“等”或“*et al*”),题名[文献类型标志].刊名,年,卷(期):起页-止页.

[电子期刊]作者(同期刊要求),题名[文献类型标志/文献载体标志].刊名,年,卷(期):起页-止页.[引用日期].获取和访问路径.

[专著]作者,书名[文献类型标志].其他责任者(如翻译者).版本(第一版不著录).出版地:出版者,出版年:引文起页-止页.

[专著中析出文献]析出文献作者.题名[文献类型标志]//专著主要作(编)者.专著名.版本(第1版不著录).出版地:出版者,出版年:引文起页-止页.