

METTL5、USP5 在肝细胞肝癌中的表达及临床意义*

燕世德 胡钢 胡开兵 汤永胜 郭德胜 吴茂松

(合肥市第二人民医院·安徽医科大学附属合肥医院普外科, 安徽 合肥 230032)

【摘要】 目的 探讨肝细胞肝癌(HCC)中甲基转移酶样蛋白 5(METTL5)、泛素特异性蛋白酶 5(USP5)表达及临床预后意义。方法 选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月期间就诊于我院的 110 例 HCC 患者为研究对象。采用免疫组织化学法检测手术切除标本组织 METTL5、USP5 表达。分析 METTL5、USP5 表达与临床病理特征的关系。分析 METTL5、USP5 表达与 HCC 患者预后的关系。结果 HCC 中 METTL5、USP5 阳性率为 61.82%(68/110)、63.64%(70/110), 高于癌旁组织的 7.27%(8/110)、9.09%(10/110), 差异具有统计学意义($\chi^2=72.368, 70.714$, 均 $P<0.001$)。HCC 癌组织中 METTL5 与 USP5 表达呈正相关($r=0.718, P<0.001$)。中国肝癌分期(CNLC)Ⅱ~Ⅲ期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm 的 HCC 中 METTL5、USP5 阳性率大于 CNLC 分期 I 期、肿瘤最大径 <5 cm, 差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。METTL5 阳性组 3 年总生存率为 36.76%(25/68), 阴性组为 83.33%(35/42), METTL5 阳性组 3 年累积生存率低于阴性组(Log rank $\chi^2=20.500, P<0.001$)。USP5 阳性组 3 年总生存率为 38.57%(27/70), 阴性组为 82.50%(33/40), USP5 阳性组 3 年累积生存率低于阴性组(Log rank $\chi^2=18.690, P<0.001$)。CNLC 分期Ⅱ~Ⅲ期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、METTL5 阳性、USP5 阳性是影响 HCC 患者预后的危险因素。结论 HCC 中 METTL5、USP5 表达均明显升高, 两者均促进 HCC 的恶性进展, 是潜在的 HCC 预后相关肿瘤标志物。

【关键词】 肝细胞肝癌; 甲基转移酶样蛋白 5; 泛素特异性蛋白酶 5; 临床意义

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2025.07.013

Expression and clinical significance of methyltransferase like protein 5 and ubiquitin specific protease 5 in hepatocellular carcinoma

YAN Shide, HU Gang, HU Kaibing, TANG Yongsheng, GUO Desheng, WU Maosong

(Department of General Surgery, The Second People's Hospital of Hefei, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of methyltransferase like protein 5 (METTL5) and ubiquitin specific protease 5 (USP5) in hepatocellular carcinoma (HCC) and their clinical significance. **Methods** From March 2019 to March 2020, 110 patients with HCC in our hospital were collected. The expressions of METTL5 and USP5 were detected by immunohistochemistry. The relationship between METTL5, USP5 expression and clinicopathological features was analyzed. The relationship between METTL5, USP5 expression and prognosis of HCC patients were analyzed. **Results** The positive rates of METTL5, USP5 in HCC were 61.82% (68/110) and 63.64% (70/110), which were higher than those in adjacent tissues (7.27% (8/110) and 9.09% (10/110)), and the difference was statistically significant ($\chi^2=72.368, 70.714, P<0.001$). There was a positive correlation between METTL5 and USP5 expression in HCC tissues ($r=0.718, P<0.001$). The positive rate of METTL5, USP5 in HCC with CNLC stage Ⅱ-Ⅲ and tumor maximum diameter ≥ 5 cm was higher than that of HCC with CNLC stage I and tumor maximum diameter <5 cm, and the difference was statistically significant (all $P<0.05$). The 3-year overall survival rate of METTL5 positive group was 36.76% (25/68), and that of METTL5 negative group was 83.33% (35/42). The 3-year cumulative survival rate of

基金项目:安徽省第六批卫生健康适宜技术推广项目(SYJS202115)

通信作者:胡钢, E-mail:309425060@qq.com

引用本文:燕世德, 胡钢, 胡开兵, 等. METTL5、USP5 在肝细胞肝癌中的表达及临床意义[J]. 西部医学, 2025, 37(7):1011-1015. DOI:10.3969/

j.issn.1672-3511.2025.07.013

METTL5 positive group was lower than that of METTL5 negative group (log rank $\chi^2=20.500$, $P<0.001$). The 3-year overall survival rate was 38.57% (27/70) in USP5 positive group and 82.50% (33/40) in negative group. The 3-year cumulative survival rate in USP5 positive group was lower than that in negative group (log rank $\chi^2=18.690$, $P<0.001$). CNLC stage II ~ III, maximum tumor diameter > 5 cm, METTL5 positive, USP5 positive were the risk factors affecting the prognosis of HCC patients. **Conclusion** The expressions of METTL5, USP5 in HCC are significantly increased. Both of them promote the malignant progression of HCC and are potential tumor markers to evaluate the prognosis of HCC patients.

【Key words】 Hepatocellular carcinoma; Methyltransferase like protein 5; Ubiquitin specific protease 5; Clinical significance

肝细胞肝癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) 是全球第六大常见恶性肿瘤, 占肿瘤相关死亡的第四位^[1]。HCC 起病隐匿, 早期诊断困难, 并且患者术后容易出现肿瘤复发转移, 导致预后不良^[2]。寻找能够有效监测预后的分子标记物, 对指导 HCC 的临床治疗意义重大。甲基转移酶样蛋白 5 (Methyltransferase-like protein 5, METTL5) 属于类甲基化转移酶家族成员, 具有 S-腺苷甲硫氨酸结合活性和 rRNA 甲基转移酶活性, 参与翻译和 rRNA 甲基化的调控^[3]。研究表明, 胃癌^[4]、乳腺癌^[5]等恶性肿瘤中 METTL5 的表达上调, 其能诱导哺乳动物核糖体解码中心的构象变化, 促进 p70-S6K 活化和翻译启动, 促进肿瘤的增殖和转移。泛素特异性蛋白酶 5 (Ubiquitin specific protease 5, USP5) 属于泛素特异性蛋白酶家族成员, 能够识别锚定泛素, 维持单泛素池的稳态, 与胶原合成、炎症及纤维化等过程有关^[6]。研究表明, USP5 直接与细胞周期素 D1 相互作用, 降低其 K48 连接的多泛素化水平, 延长细胞周期素 D1 的半衰期, 促进肿瘤细胞的增殖^[7]。目前 METTL5、USP5 在 HCC 中的表达情况鲜有研究。本研究初步探讨 HCC 中 METTL5、USP5 的表达, 分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取 2019 年 3 月—2020 年 3 月期间就诊于我院的 110 例 HCC 患者为研究对象。纳入标准: ①均接受手术治疗, 经术后组织病理学确诊为 HCC。②肿瘤原发于肝脏, 初次治疗。③患者或家属签署有关知情同意书。④实验数据等获得该医院伦理委员会的准许。排除标准: ①患有其他恶性肿瘤。②术后一个月内死亡。③术前接受有关抗肿瘤药物或新辅助放、化疗治疗。④合并严重心肺衰竭等基础病。⑤随访资料不完整。患者中男 66 例, 女 44 例; 年龄 30~79 岁, 平均 (57.33±7.24) 岁; 中国肝癌分期 (China liver cancer staging, CNLC)^[8]: I 期 46 例, II~III 期 54 例; 乙肝表面抗原: 阳性 58 例, 阴性 52 例; 组织学分级: I~II 级 73 例, III 级 37 例; 肿瘤最大径: <5 cm 80 例, ≥5 cm 30 例; 甲胎蛋白: ≤400 μg/L

72 例, >400 μg/L 38 例; 血管侵犯: 有 38 例, 无 72 例。

1.2 检测方法 将 HCC 癌组织和癌旁组织置于 10% 福尔马林溶液固定 16 h, 脱水二甲苯透明后, 蜡块包埋, 5 μm 层厚切片。68 °C 烤片 2 h, 二甲苯脱蜡, 梯度乙醇脱水, 柠檬酸盐溶液中微波炉法热修复, 双氧水室温封存 15 min, 滴加 METTL5 一抗 (美国 Protein Teck 公司, 货号 16791-1-AP), USP5 一抗 (购于美国 Abcam 公司, 货号 ab235772), 4 °C 孵育过夜, 二抗室温孵育 1 h, DAB 显色 5 min, 苏木素复染 30 s, 脱水封片后显微镜 (购自日本 Olympus 公司, 型号 DX31) 观察。染色强度定义: 0 分表示没有染色, 1 分表示浅黄色, 2 分表示棕黄色, 3 分表示棕褐色; 阳性细胞分布定义为 0 分代表 <5%, 1 分代表 6%~25%, 2 分代表 26%~50%, 3 分代表 51%~75%, 4 分代表 ≥76%, 将两个结果相乘得到的分数作为免疫组化评分, 0~1 为阴性, 2~12 为阳性。

1.3 随访 HCC 患者出院后进行随访, 随访的方式通过门诊和电话方式随访, 记录术后 HCC 患者出院的恢复情况以及生存状况。2023 年 4 月 1 日是随访结束的日期。随访终点为 HCC 患者出现肿瘤相关死亡或随访时间结束。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 25.0 软件分析数据。计数资料以率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。采用 Spearman 秩相关研究 METTL5 与 USP5 表达的相关性。采用 Kaplan-Meier 法绘制患者的生存曲线, Log-rank 检验法分析 METTL5、USP5 表达与 HCC 患者生存率之间的关系。采用 COX 比例风险模型确定各变量对生存率的影响。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HCC 中 METTL5、USP5 表达 HCC 中 METTL5、USP5 染色位于细胞浆和细胞膜。HCC 中 METTL5、USP5 阳性率为 61.82% (68/110)、63.64% (70/110), 高于癌旁组织的 7.27% (8/110)、9.09% (10/110), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=72.368$, 70.714 , 均 $P<0.001$)。HCC 癌组织中 METTL5 与 USP5 表

达呈正相关($r=0.718, P<0.001$)。见图 1。

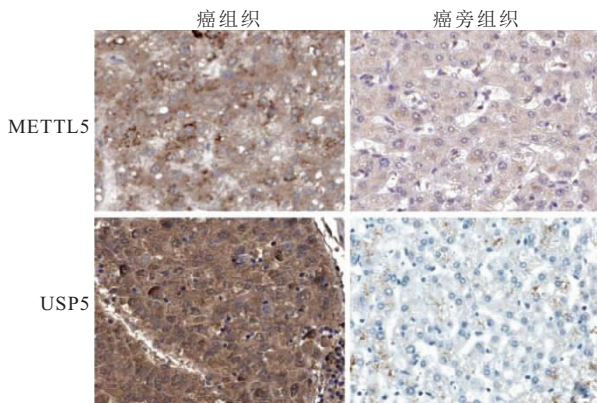


图 1 HCC 癌与癌旁组织中 METTL5、USP5 表达(免疫组化, 200×)

Figure 1 Expression of METTL5 and USP5 in HCC cancer and adjacent tissues

2.2 HCC 中 METTL5、USP5 表达与临床病理特征的关系 CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm 的 HCC 中 METTL5、USP5 阳性率大于 CNLC 分期 I 期、肿瘤最大径 < 5 cm, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 1。

表 1 METTL5、USP5 表达与临床病理特征的关系 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 1 Relationship between METTL5, USP5 expression and clinical pathological features

参数	n	METTL5		USP5	
		阳性	χ^2 P	阳性	χ^2 P
年龄(岁)			2.600 0.107		1.604 0.205
<60	60	33(55.00)		35(58.33)	
≥ 60	50	35(70.00)		35(70.00)	
性别			0.103 0.749		1.473 0.225
男	66	40(60.61)		39(59.09)	
女	44	28(63.64)		31(70.45)	
乙肝表面抗原			0.712 0.399		2.638 0.104
阳性	58	38(65.52)		41(70.69)	
阴性	52	30(57.69)		29(55.77)	
组织学分级			2.939 0.086		1.060 0.303
I~II 级	73	41(56.16)		44(60.27)	
III 级	37	27(72.97)		26(70.27)	
肿瘤最大径(cm)			10.790 0.001		6.916 0.009
<5	80	42(52.50)		45(56.25)	
≥ 5	30	26(86.67)		25(83.33)	
CNLC 分期			7.296 0.007		12.890 <0.001
I	46	25(54.35)		24(52.17)	
II~III	54	43(79.63)		46(85.19)	
术前甲胎蛋白($\mu\text{g/L}$)			0.044 0.834		2.533 0.112
≤ 400	72	44(61.11)		42(58.33)	
> 400	38	24(63.16)		28(73.68)	
血管侵犯			0.388 0.533		2.533 0.112
有	38	25(65.79)		28(73.68)	
无	72	43(59.72)		42(58.33)	

2.3 METTL5、USP5 表达对 HCC 生存预后的影响 HCC 患者随访过程中均获得随访, 随访中因肿瘤复

发转移导致死亡的患者 50 例, 3 年总生存率为 54.55% (60/110)。METTL5 阳性组 3 年总生存率为 36.76% (25/68), 阴性组为 83.33% (35/42), METTL5 阳性组 3 年累积生存率低于阴性组, 差异具有统计学意义 (Log rank $\chi^2 = 20.500, P < 0.001$)。USP5 阳性组 3 年总生存率为 38.57% (27/70), 阴性组为 82.50% (33/40), USP5 阳性组 3 年累积生存率低于阴性组, 差异有统计学意义 (Log rank $\chi^2 = 18.690, P < 0.001$)。见图 2。

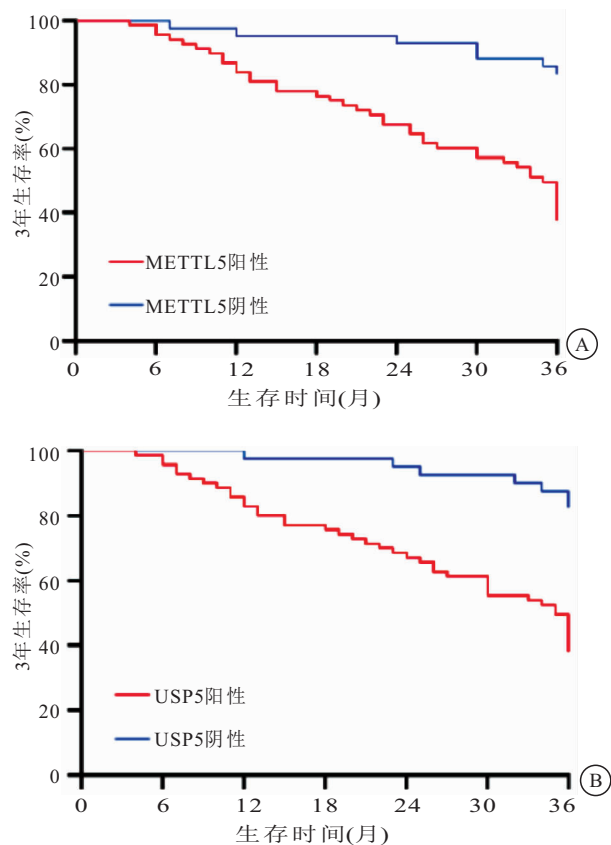


图 2 METTL5、USP5 表达对 HCC 患者生存预后的影响

Figure 2 The impact of METTL5 and USP5 expression on the survival prognosis of HCC patients

注: A. METTL5 表达对 HCC 生存预后的影响; B. USP5 表达对 HCC 生存预后的影响。

2.4 HCC 生存预后的影响因素 以预后为因变量 (1=死亡, 0=存活), 单因素及多因素 COX 分析结果, CNLC 分期 II ~ III 期、肿瘤最大径 ≥ 5 cm、METTL5 阳性、USP5 阳性是影响 HCC 患者预后的危险因素。见表 2~3。

3 讨论

HCC 是我国较为高发的恶性肿瘤, 是我国第四大常见的恶性肿瘤^[9]。HCC 的治疗包括手术切除、放疗及化疗等综合治疗, 但患者术后 5 年复发率仍高达 50%~70%^[10]。目前临床上用于治疗分期、组织学分

表 2 单因素 COX 比例风险模型
Table 2 Univariate COX proportional risk model

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	1= ≥ 60 岁, 0= < 60 岁	0.142	0.113	1.579	0.342	1.153	0.924~1.438
性别	1=男, 0=女	0.161	0.135	1.422	0.428	1.174	0.902~1.531
乙肝表面抗原	1=阳性, 0=阴性	0.160	0.130	1.534	0.368	1.201	0.849~1.699
组织学分级	1=Ⅲ级, 0=Ⅰ~Ⅱ级	0.266	0.183	2.113	0.291	1.305	0.911~1.868
血管侵犯	1=有, 0=无	0.348	0.107	10.577	0.000	1.416	1.148~1.747
甲胎蛋白	1= > 400 $\mu\text{g/L}$, 0= ≤ 400 $\mu\text{g/L}$	0.381	0.251	2.304	0.261	1.464	0.893~2.394
肿瘤最大径	1= ≥ 5 cm, 0= < 5 cm	0.477	0.161	8.778	< 0.001	1.611	1.175~2.209
CNLC 分期	1=Ⅱ~Ⅲ期, 0=Ⅰ期	0.570	0.182	9.089	< 0.001	1.768	1.238~2.526
METTL5	1=阳性, 0=阴性	0.620	0.171	13.146	< 0.001	1.859	1.330~2.599
USP5	1=阴性, 0=阳性	0.574	0.169	11.536	< 0.001	1.775	1.275~2.473

表 3 多因素 COX 比例风险模型
Table 3 Multivariate COX proportional risk model

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
CNLC 分期Ⅱ~Ⅲ期	0.564	0.163	11.972	< 0.001	1.758	1.277~2.419
肿瘤最大径 ≥ 5 cm	0.397	0.122	10.589	< 0.001	1.487	1.171~1.889
METTL5 阳性	0.602	0.176	11.700	< 0.001	1.826	1.293~2.578
USP5 阳性	0.554	0.168	10.874	< 0.001	1.741	1.252~2.419

级等评估 HCC 患者的预后,但由于 HCC 的病因和临床生物学行为的异质性,难以准确评估 HCC 患者的预后。深入研究影响 HCC 肿瘤患者预后的因素,寻找新的预后预测的分子标志物,对于 HCC 患者的合理治疗选择具有重要的临床意义。

N6 甲基腺苷修饰 (N6-adenosine methylation, m6A) 是 RNA 常见的表观遗传学修饰方式。METTL5 是 m6A 修饰的书写者,能与 tRNA 甲基转移酶激活子亚单位 11 协同调控核糖体功能,在 mRNA 的翻译,蛋白质合成及细胞周期调控等方面发挥重要作用。研究表明,肺癌中 METTL5 的表达升高能够激活 RAS/丝裂原活化蛋白激酶,促进肿瘤细胞过度增殖^[11]。本研究中,HCC 中 METTL5 表达升高,提示 METTL5 参与 HCC 的肿瘤病变的发生。研究表明,肝癌中 METTL5 形成的甲基转移酶复合物介导 18S rRNA m6A 修饰,维持 80S 核糖体组装,促进脂肪酸代谢的长链酯酰辅酶 A 合成酶 4 mRNA 的翻译,促进肝癌的肿瘤发生^[12]。本研究中,METTL5 表达与 CNLC 分期、肿瘤最大径有关,提示 METTL5 促进 HCC 肿瘤的发展过程。分析其机制,METTL5 与其辅因子 tRNA 甲基转移酶激活子亚单位 11-2 协同促进 c-Myc mRNA 5'非翻译区和编码 DNA 序列区的 m6A 修饰,促进 c-Myc 的翻译,导致肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭,而细胞实验证实 c-Myc 敲除后能逆转 METTL5 过表达引起的致癌作用^[13]。研究表明,敲除肝内胆管细胞癌中 METTL5 后会损害 18S rRNA m6A 修饰,进而阻碍核糖体合成并抑制转化生长因

子- β 途径介导的富含 G-四链体的 mRNA 的翻译,抑制癌细胞的增殖和转移^[14]。本研究中,METTL5 阳性的 HCC 患者预后较差,提示 HCC 中 METTL5 的表达的肿瘤促进作用导致患者不良生存预后。分析其原因可能是,METTL5 阳性的 HCC 患者肿瘤细胞的增殖和侵袭能力强,术中存在的潜在微小转移灶难以彻底切除,造成术后肿瘤复发,导致患者预后不良。另外,METTL5 的表达还能增加肿瘤细胞化疗耐药性,降低术后辅助化疗疗效,导致患者不良预后。研究发现,METTL5/TRMT112 及其介导的 18S rRNA 1832 位点的 m6A 修饰通过桥接 RPL24-18S rRNA 相互作用促进 80S 核糖体的组装,促进具有 5'末端寡嘧啶基序的 mRNAs(如热休克转录因子 4b)的翻译,促进肿瘤化疗耐药性形成^[15]。

USP5 又称为泛素异肽酶 T,属于 USP 家族半胱氨酸去泛素化酶,包含泛素结合相关的 UBA1 和 UBA2 结构域,负责特异性地依次移除未锚定的多聚泛素链上的泛素,并稳定底物蛋白。研究表明,USP5 在肺癌、前列腺癌等恶性肿瘤中高表达,与转录因子 SLUG 结合并使其稳定,促进癌细胞的上皮间质转化过程,促进癌细胞的生长与转移^[16]。本研究中,HCC 中 USP5 表达升高,表明 USP5 在 HCC 肿瘤发生中可能发挥促进作用。分析其原因可能是,HCC 中 USP5 的表达受微小 RNA-125a 的调控。研究表明,HCC 中微小 RNA-125a 表达下调,进而导致其不能结合 USP5 mRNA 3'非编码区,增加 USP5 mRNA 的稳定性,导致 USP5 蛋白表达上调^[17-18]。本研究发现,USP5 的表达上调与 HCC 患者不良临床病理特征有关,提示 USP5 能促进 HCC 肿瘤的进展。有研究报告,KRAS 基因突变上调细胞内活性氧水平,诱导 USP5 形成同型二聚体,进而稳定细胞核中 Beclin 1 的表达,Beclin 1 介导 p53 蛋白降解,促进肺癌肿瘤发生和过度增殖^[19]。此外,USP5 还能与 β -连环蛋白相互作用,导致 β -catenin 去泛素化,稳定 β -连环蛋白,激

活 Wnt/ β -连环蛋白通路,促进肿瘤细胞干性标志表达,促进对肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,而在应用小分子抑制剂 WP1130 靶向抑制 USP5 表达后,肿瘤转移能力得到显著抑制^[16]。本研究中,USP5 阳性 HCC 患者生存预后与阴性者相比显著较差,表明 USP5 的表达导致 HCC 患者的不良预后。研究表明,USP5 的表达可增加线粒体翻译的延长因子 Tu 的蛋白稳定性,促进结肠癌细胞对阿霉素产生更强的耐药性^[20]。尚有研究发现,USP5 的表达能够与程序性死亡因子-1 相互作用,促进其去泛素化并稳定蛋白表达,从而降低免疫检查点抑制剂治疗的疗效,而应用 USP5 抑制剂后能够显著增加免疫检查点抑制剂治疗的疗效,是潜在的增强抗肿瘤免疫治疗疗效的策略^[21]。本研究中,HCC 中 METTL5 与 USP5 表达呈正相关,提示两者在 HCC 中存在潜在的调控关系。有学者报道,HCC 中 METTL5 通过直接上调 USP5 的翻译,诱导 USP5 的泛素结合域与 c-Myc 蛋白结合,抑制 c-Myc 的 K48 位点的多泛素化,增强 c-Myc 的稳定性,上调乳酸脱氢酶 A,烯醇化酶 1 的表达,促进葡萄糖代谢重编程,导致肝癌的过度增殖和转移^[22]。本研究存在一定的局限性,由于样本量有限,本研究未能分析比较 METTL5、USP5 表达与传统的肿瘤分期等临床病理特征在预后评估中价值,有待今后设计多中心大样本临床实验进一步研究。

4 结论

HCC 中 METTL5、USP5 表达均明显上调, METTL5、USP5 的表达与 CNLC 分期、肿瘤最大径有关,在 HCC 肿瘤起始和进展过程中均发挥重要的促进作用。另外, METTL5、USP5 是影响 HCC 患者生存预后的独立因素,是潜在的 HCC 患者预后评估和监测的分子标记物。

【参考文献】

- [1] 阿比丹·拜合提亚尔,郭津生.慢性肝病病因特异与非特异的肝细胞肝癌发生机制[J].西南医科大学学报,2021,44(6):593-600.
- [2] 李小英,杨朝凤,李杨.双能量 CT 在肝细胞癌非手术治疗中的应用进展[J].中国中西医结合影像学杂志,2023,21(5):587-590.
- [3] TORUN D, ARSLAN M, ÇAVDARLI B, *et al.* Three Afghani siblings with a novel homozygous variant and further delineation of the clinical features of METTL5 related intellectual disability syndrome[J]. Turk J Pediatr, 2022, 64(5): 956-963.
- [4] WANG Z S, LIU J W, YANG Y, *et al.* Expression and prognostic potential of ribosome 18S RNA m⁶A methyltransferase METTL5 in gastric cancer[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 569.
- [5] RONG B W, ZHANG Q, WAN J K, *et al.* Ribosome 18S m⁶A methyltransferase METTL5 promotes translation initiation and breast cancer cell growth[J]. Cell Rep, 2020, 33(12): 108544.
- [6] HUANG C C, WANG W, HUANG H B, *et al.* Kawasaki disease: ubiquitin-specific protease 5 promotes endothelial inflammation *via* TNF α -mediated signaling[J]. Pediatr Res, 2023, 93(7): 1883-1890.
- [7] LI G, YANG T Q, CHEN Y L, *et al.* USP5 sustains the proliferation of glioblastoma through stabilization of CyclinD1[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 720307.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].中华肝脏病杂志,2022,30(4):367-388.
- [9] 杨帆,曹毛毛,李贺,等.1990—2019年中国人群肝癌流行病学趋势分析及预测[J].中华消化外科杂志,2022,21(1):106-113.
- [10] 邱婷婷,周梦,肖明兵,等.联合检测 ANXA2 和 RACK1 在肝细胞肝癌预后判断中的价值[J].中国肿瘤临床,2022,49(6):286-292.
- [11] 莘华,刘智,张洁莉.m6A 调节因子在肺腺癌和肺鳞癌中的生物学差异[J].武警医学,2023,34(6):494-500.
- [12] PENG H, CHEN B B, WEI W, *et al.* N⁶-methyladenosine (m⁶A) in 18S rRNA promotes fatty acid metabolism and oncogenic transformation[J]. Nat Metab, 2022, 4(8): 1041-1054.
- [13] HUANG H, LI H, PAN R N, *et al.* Ribosome 18S m⁶A methyltransferase METTL5 promotes pancreatic cancer progression by modulating c-Myc translation[J]. Int J Oncol, 2022, 60(1): 9.
- [14] DAI Z H, ZHU W J, HOU Y D, *et al.* METTL5-mediated 18S rRNA m⁶A modification promotes oncogenic mRNA translation and intrahepatic cholangiocarcinoma progression[J]. Mol Ther, 2023, 31(11): 3225-3242.
- [15] CHEN B B, HUANG Y, HE S Q, *et al.* N⁶-methyladenosine modification in 18S rRNA promotes tumorigenesis and chemoresistance *via* HSF₁b/HSP90B1/mutant p53 axis[J]. Cell Chem Biol, 2023, 30(2): 144-158. e10.
- [16] TUNG C H, WU J E, HUANG M F, *et al.* Ubiquitin-specific peptidase 5 facilitates cancer stem cell-like properties in lung cancer by deubiquitinating β -catenin[J]. Cancer Cell Int, 2023, 23(1): 207.
- [17] WU L T, ZHANG C, CHU M, *et al.* MiR-125a suppresses malignancy of multiple myeloma by reducing the deubiquitinase USP5[J]. J Cell Biochem, 2020, 121(1): 642-650.
- [18] XU X, TAO Y Q, NIU Y J, *et al.* MiR-125a-5p inhibits tumorigenesis in hepatocellular carcinoma[J]. Aging, 2019, 11(18): 7639-7662.
- [19] LI J, WANG Y, LUO Y, *et al.* USP5-Beclin 1 axis overrides p53-dependent senescence and drives Kras-induced tumorigenicity[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 7799.
- [20] XU X, HUANG A W, CUI X M, *et al.* Ubiquitin specific peptidase 5 regulates colorectal cancer cell growth by stabilizing Tu translation elongation factor[J]. Theranostics, 2019, 9(14): 4208-4220.
- [21] XIAO X L, SHI J, HE C, *et al.* ERK and USP5 govern PD-1 homeostasis *via* deubiquitination to modulate tumor immunotherapy[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 2859.
- [22] XIA P, ZHANG H, LU H F, *et al.* METTL5 stabilizes c-Myc by facilitating USP5 translation to reprogram glucose metabolism and promote hepatocellular carcinoma progression [J]. Cancer Commun, 2023, 43(3): 338-364.

(收稿日期:2024-03-28;修回日期:2025-07-04;编辑:刘灵敏)