

本文引文格式:陈春春,唐经纬,孙岩峰,等.lncRNA AFAP1-AS1与METTL14对三阴性乳腺癌患者预后的影响[J].右江民族医学院学报,2025,47(2):301-305.

【论著与临床报道】

lncRNA AFAP1-AS1与METTL14对 三阴性乳腺癌患者预后的影响

陈春春,唐经纬,孙岩峰,张浩,乔梦祥,郭伟

(蚌埠医科大学第一附属医院肿瘤外科,安徽 蚌埠 230032)

摘要:目的 探究三阴性乳腺癌(TNBC)患者甲基转移酶样14(METTL14)、长链非编码(lncRNA)肌动蛋白丝相关蛋白1-反义RNA1(AFAP1-AS1)表达水平与预后的关系。方法 对2020年3月至2023年3月蚌埠医科大学第一附属医院肿瘤外科收治的60例TNBC患者进行分析,采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)检测乳腺癌组织及其癌旁组织中的lncRNA AFAP1-AS1 mRNA、METTL14 mRNA表达情况。采用多因素COX回归分析影响TNBC患者预后的相关因素。绘制Kaplan-Meier曲线分析lncRNA AFAP1-AS1 mRNA、METTL14 mRNA表达与TNBC患者1年生存率的关系。结果 较癌旁组织,乳腺癌组织中的lncRNA AFAP1-AS1 mRNA表达量更高,而METTL14 mRNA表达量则更低($P < 0.001$);多因素COX回归分析显示,肿瘤直径 > 5 cm、TNM分期Ⅲ期、lncRNA AFAP1-AS1 mRNA高表达、METTL14 mRNA低表达均是TNBC患者1年内死亡的独立危险因素($P < 0.05$);Kaplan-Meier曲线结果显示,lncRNA AFAP1-AS1 mRNA高表达患者1年生存率为58.06%(18/31),低于lncRNA AFAP1-AS1 mRNA低表达患者的89.66%(26/29)($P < 0.05$);METTL14 mRNA低表达患者1年生存率为45.45%(10/22),低于METTL14 mRNA高表达患者的89.47%(34/38)($P < 0.05$)。结论 在TNBC患者癌组织中,lncRNA AFAP1-AS1 mRNA表达显著升高,而METTL14 mRNA则明显下降,且二者异常表达与更短的生存期及更高死亡风险相关,均有望成为TNBC患者预后评估的潜在生物学指标。

关键词:三阴性乳腺癌;预后;甲基转移酶样14;肌动蛋白丝相关蛋白1-反义RNA1

中图分类号:R737.9 文献标识码:A 文章编号:1001-5817(2025)02-0301-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.02.017

Impact of lncRNA AFAP1-AS1 and METTL14 on prognosis of patients with triple-negative breast cancer

CHEN Chunchun, TANG Jingwei, SUN Yanfeng, ZHANG Hao, QIAO Mengxiang, GUO Wei

(Department of Surgical Oncology, The First Affiliated Hospital of
Bengbu Medical University, Bengbu 230032, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the expression levels of methyltransferase-like 14 (METTL14) and long non-coding RNA (lncRNA) actin filament associated protein 1-antisense RNA1 (AFAP1-AS1) and prognosis in patients with triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** A total of 60 TNBC patients admitted to the Department of Surgical Oncology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical University from March 2020 to March 2023 were analyzed. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect the expression of lncRNA AFAP1-AS1 mRNA and METTL14 mRNA in breast cancer tissues and adjacent non-tumor tissues. Multivariate COX regression was used to analyze the related factors affecting the prognosis of TNBC patients. Kaplan-Meier curve was plotted to analyze the relationship between the expression of lncRNA AFAP1-AS1 mRNA and METTL14 mRNA and the 1-year

基金项目:蚌埠医学院自然科学基金重点项目(2022byzd036)

第一作者:陈春春,硕士,主治医师,研究方向:乳腺甲状腺疾病等,E-mail:chunchun200510@163.com

survival rate of TNBC patients. **Results** Compared with adjacent non-tumor tissues, breast cancer tissues exhibited higher expression levels of *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA and lower expression levels of *METTL14* mRNA ($P < 0.001$). Multivariate COX regression analysis indicated that tumor diameter > 5 cm, TNM stage III, high expression of *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA, and low expression of *METTL14* mRNA were all independent risk factors for death within 1 year in TNBC patients ($P < 0.05$). Kaplan-Meier curve results showed that the 1-year survival rate of patients with high expression of *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA was 58.06% (18/31), which was lower than that of patients with low expression of *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 89.66% (26/29) ($P < 0.05$). The 1-year survival rate of patients with low expression of *METTL14* mRNA was 45.45% (10/22), which was lower than that of patients with high expression of *METTL14* mRNA 89.47% (34/38) ($P < 0.05$). **Conclusion** In the cancer tissues of TNBC patients, the expression of *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA is significantly increased, while the expression of *METTL14* mRNA is significantly decreased. The abnormal expression of both is associated with a shorter survival time and a higher risk of death, and both are expected to become potential biological indicators for the prognosis evaluation of TNBC patients.

Key words: triple-negative breast cancer; prognosis; methyltransferase-like 14; actin filament-associated protein 1- antisense RNA1

三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TN-BC)是临床较为特殊的一类乳腺癌病理类型,患者病理检查结果通常显示为,雌激素受体、孕激素受体以及人表皮生长因子受体-2 均呈阴性^[1]。乳房内肿块、恶性钙化、乳头回缩是 TNBC 患者典型症状表现,且随病灶增大和转移,还会出现骨痛、病理性骨折、头痛、肝区不适等伴随症状,严重影响患者生命健康。此外,较其他病理类型而言, TNBC 通常更具侵袭性,且患者生存率更差。因此,探寻有关 TNBC 预后更为可靠和精准的靶点,对于提高 TNBC 患者的生存率改善至关重要^[2]。长链非编码(long non-coding RNA, lncRNA)肌动蛋白丝相关蛋白 1-反义 RNA1(Actin filament-associated protein 1 antisense RNA1, AFAP1-AS1)位于蛋白质编码基因 AFAP1 的反义链上,最早于食管腺癌和正常组织的测序中发现^[3]。近来研究表明 AFAP1-AS1 在胃癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤疾病的癌组织和细胞中均表达上调;并认为与肿瘤细胞迁移和侵袭行为密切相关^[4]。甲基转移酶样 14(methyltransferase like 14, METTL14)是 N6-甲基腺苷(N6-methyladenosine, m6A)修饰过程中的重要调控因子。有研究发现, METTL14 在肿瘤恶性程度更高的乳腺癌患者中表达下调,并在 TNBC 病理分型中表达最低; METTL14 可能参与并调控 TNBC 的发生及进展^[5]。基于此,本研究分析 TNBC 患者 *METTL14* mRNA、*lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 表达水平与预后的关系,以期临床 TNBC 诊治及患者预后改善提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2020 年 3 月至 2023 年 3 月本院收治的 60 例 TNBC 患者进行分析。纳入标准:①年龄 18 岁及以上;②经组织病理学检测确诊为 TN-

BC^[6];③临床及随访资料完整,诊疗数据详实、可靠;④此前未接受过内分泌治疗、放化疗等抗肿瘤相关治疗;⑤依从性良好;⑥自愿参与本研究。排除标准:①无认知障碍或精神类疾病史;②合并血液或免疫系统疾病;③合并其他恶性肿瘤疾病者;④ Luminal 型或 Her-2 型等其他类型乳腺癌患者。本研究经院伦理委员会批准进行(编号:2023 第 488 号)。

1.2 *METTL14* mRNA、*lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 表达检测方法 采用实时荧光定量聚合酶链反应(RT-qPCR)技术检测乳腺癌及其癌旁正常组织中 *METTL14* mRNA、*lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 的表达情况。①标本采集:收集 TNBC 患者经手术切除的乳腺癌组织及其对应的癌旁正常组织(距离肿瘤组织边缘 ≥ 5 cm,术后病理证实无癌细胞),经液氮速冻后对应标记,并转移至 -80 °C 冰箱储存备检。②检测步骤:以 Trizol 法(上海源叶生物科技有限公司;货号:R30506)提取乳腺癌组织及其对应的癌旁组织中的总 RNA,并逆转录生成 cDNA(日本 TaKaRa 公司;货号:RR036A);收集 cDNA 用于 RT-qPCR 检测反应条件:95 °C 预变性 5 min,94 °C 变性 34 s,62 °C 退火 30 s,75 °C 延伸 32 s,总计循环次数 40 次。每个样品设置 3 个重复孔,并进行 3 次实验。以 GAPDH 为内参,每份样本取 3 次检测中间值,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。③ *METTL14* 引物序列(5'-3'), F 端:GAGTGTGTTTACGAAAATGGGGT; R 端:CCGTCTGTGCTACGCTTCA。 *lncRNA AFAP1-AS1* 引物序列(5'-3'), F 端:AATGGTGGTAGGAGGGAGGA; R 端:CACACAGGGGAATGAAGAGG。 GAPDH 引物序列(5'-3'), F 端:GAGTGTGTTTACGAA AATGGGGT; R 端:CCGTCTGTGCTACGCTTCA。引物合成以及 DNA 测序服务均由南京金斯瑞生物科

技术有限公司提供。

1.3 预后和资料收集 所有患者出院后均定期接受门诊复查或电话随访,时间截止至 2024 年 10 月或患者期间出现死亡。依据随访期间是否发生癌因死亡,将患者分为生存组($n=44$)与死亡组($n=16$)。收集可能影响 TNBC 患者生存预后的相关资料,包括年龄、淋巴结转移、肿瘤直径、TNM 分期以及 *METTL14* mRNA、*lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 表达情况。

1.4 统计学方法 数据应用 SPSS 22.0 处理分析。*METTL14* mRNA、*lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 等符合正态分布的计量资料均以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用配对 *t* 检验;淋巴结转移、TNM 分期等计数资料均以[$n(\%)$]描述,行 χ^2 检验;采用 COX 回归分析影响 TNBC 患者预后的相关因素;绘制 Kaplan-Meier 曲线分析 *METTL14* mRNA、*lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 表达与 TNBC 患者 1 年生存率的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TNBC 患者乳腺癌组织及其癌旁组织中的 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA、*METTL14* mRNA 表达情况 与癌旁组织比较,乳腺癌组织中的 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 表达量更高,而 *METTL14* mRNA 表达量则更低($P < 0.001$)。见表 1。

表 1 TNBC 患者乳腺癌组织及其癌旁组织中的 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA、*METTL14* mRNA 表达情况 ($n=60$)

组织	<i>lncRNA AFAP1-AS1</i> mRNA	<i>METTL14</i> mRNA
乳腺癌组织	1.58±0.10	0.52±0.05
癌旁组织	1.01±0.04	1.03±0.07
<i>t</i>	40.472	-48.364
<i>P</i>	<0.001	<0.001

注:表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。

2.2 影响 TNBC 患者预后的单因素分析 随访期间,60 例 TNBC 患者的 1 年生存率为 73.33%(44/60)。以表 1 中 TNBC 患者乳腺癌组织 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA、*METTL14* mRNA 相对表达量的均值 1.58 及 0.52 为临界值,分别分为高表达组和低表达组;单因素分析结果显示,生存组和死亡组在肿瘤直径、TNM 分期、*METTL14* mRNA 以及 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 表达方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 TNBC 患者预后不良的单因素分析

因素	<i>n</i>	生存组 ($n=44$)	死亡组 ($n=16$)	χ^2	<i>P</i>
年龄/岁					
<60	34	24(54.55)	10(62.50)	0.302	0.582
≥60	26	20(45.45)	6(37.50)		
肿瘤直径/cm					
≤5	36	32(72.73)	4(25.00)	11.136	0.001
>5	24	12(27.27)	12(75.00)		
TNM 分期					
I~II 期	35	30(68.18)	5(31.25)	6.584	0.010
III 期	25	14(31.82)	11(68.75)		
淋巴结转移					
有	24	16(36.36)	8(50.00)	0.909	0.340
无	36	28(63.64)	8(50.00)		
<i>METTL14</i> mRNA					
低表达组	22	10(22.73)	12(75.00)	13.806	<0.001
高表达组	38	34(77.27)	4(25.00)		
<i>lncRNA AFAP1-AS1</i> mRNA					
低表达组	29	26(59.09)	3(18.75)	7.646	0.006
高表达组	31	18(40.91)	13(81.25)		

注:表内计数资料数据用[$n(\%)$]表示。

2.3 影响 TNBC 患者预后的多因素 COX 回归分析 以 TNBC 患者随访期间内是否死亡为因变量,行多因素 COX 回归分析。结果显示,肿瘤直径>5 cm、TNM 分期 III 期、*lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 高表达、*METTL14* mRNA 低表达均是 TNBC 患者 1 年内死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 影响 TNBC 患者预后的多因素 COX 回归分析

因素	变量赋值	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>HR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
临床分期	I~II 期=0, III 期=1	1.333	0.587	5.162	3.793	1.201~11.977	0.023
肿瘤直径	≤5 cm=0, >5 cm=1	1.633	0.594	7.563	5.118	1.599~16.386	0.006
<i>METTL14</i> mRNA	高表达=0,低表达=1	1.399	0.589	5.640	4.051	1.277~12.853	0.018
<i>lncRNA AFAP1-AS1</i> mRNA	低表达=0,高表达=1	1.300	0.650	3.997	3.670	1.026~13.126	0.046

2.4 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA、*METTL14* mRNA 表达与 TNBC 患者 1 年生存率的关系 Kaplan-Meier 曲线结果显示,*lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 高表达患者 1 年生存率为 58.06%(18/31),低于 *ln-*

cRNA AFAP1-AS1 mRNA 低表达患者的 89.66%(26/29),Log-rank 检验, $\chi^2=6.818$, $P < 0.05$; *METTL14* mRNA 低表达患者 1 年生存率为 45.45%(10/22),低于 *METTL14* mRNA 高表达患者的 89.47%

(34/38), Log-rank 检验, $\chi^2 = 15.248$, $P < 0.05$ 。见图 1~图 2。

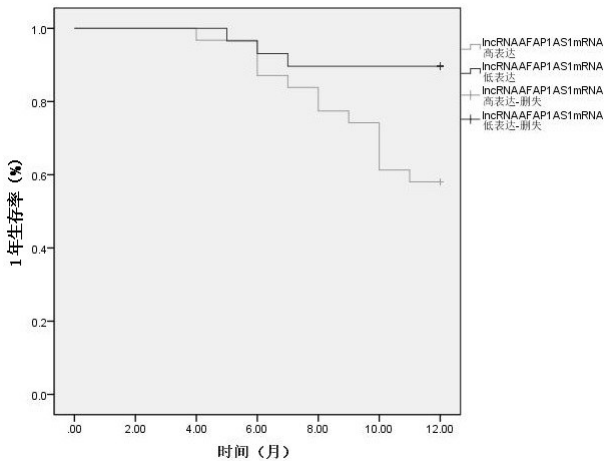


图 1 TNBC 患者 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 高表达/低表达 Kaplan-Meier 曲线分析

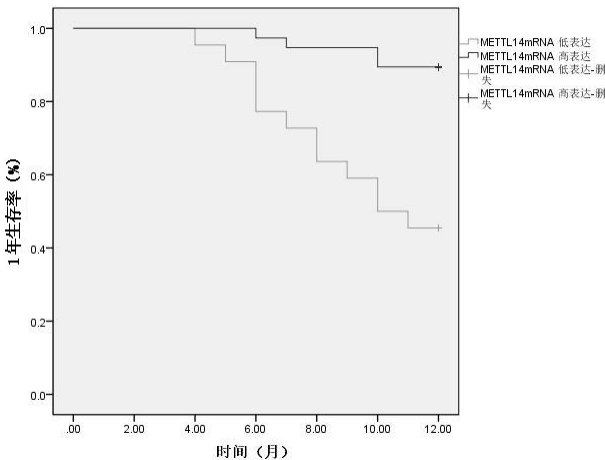


图 2 TNBC 患者 *METTL14* mRNA 高表达/低表达 Kaplan-Meier 曲线分析

3 讨论

尽管乳腺癌疾病的筛查和治疗取得了进展,但其目前仍然是全球女性癌症死亡的主要原因^[7]。尤其是病理分型为 TNBC 的患者,因具备特殊的生物学行为和病理特征,而对临床常用的治疗手段不太敏感,故在临床上预后更差,死亡风险也更高。因此,迫切需要更好地了解 TNBC 的分子基础并探寻和鉴定更多有效生物学指标,以制定针对 TNBC 诊治的有效策略。

本研究结果显示, TNBC 患者乳腺癌组织中的 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 表达量较癌旁组织更高,而 *METTL14* mRNA 表达量较癌旁组织则更低,提示 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 及 *METTL14* mRNA 的异常表达可能与 TNBC 的发生及进展密切相关。*lncRNA* 是一类长度约在 200 个核苷酸以上的非编码 RNA,尽管 *lncRNA* 几乎不参与蛋白的编码过程,但它们可通过 RNA 干扰、基因沉默以及 DNA 去甲基化

等机制参与染色质修饰、转录、翻译以及蛋白质活性等多种分子生物学过程,进而调控基因的表达^[8]。近来研究表明^[9], *lncRNA* 在多种恶性肿瘤疾病的诊治中表现出较高潜在价值。其中, *AFAP1-AS1* 作为一种由 *AFAP1* 基因反义链编码的 *lncRNA*,被认为与肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭等恶性生物学行为密切相关;且 *AFAP1-AS1* 还被发现在包含乳腺癌、宫颈癌等多种人类癌症细胞中,表达显著上调^[10]。研究显示^[11],在 TNBC 中, *AFAP1-AS1* 过表达可通过靶向抑制 *miR-145* 表达,上调 *MTH1* 蛋白表达,进而促进乳腺癌细胞的增殖和侵袭;而 *MTH1* 作为一种核苷酸焦磷酸酶,其在肿瘤细胞中的高水平表达被证实可减少活性氧诱导的细胞损伤,并促进肿瘤细胞逃避细胞凋亡。此外, *AFAP1-AS1* 还被证明可与 *miR-2110* 竞争性结合,以降低后者对转录因子特异性蛋白 1 (Specificity protein 1, Sp1) 的抑制作用,从而增强乳腺癌细胞的增殖、转移和侵袭能力并促进体内肿瘤生长^[12]。*METTL14* 是一种甲基转移酶,可与去甲基化酶、N6-甲基腺苷(m6A)结合蛋白等,共同参与和调控 m6A 甲基化的起始及进行过程^[13]。其中,以 m6A 为代表的 RNA 修饰是转录后表观遗传修饰的重要类型之一,且 m6A 甲基化修饰在近来研究中被证明广泛参与了肿瘤细胞的恶性生物学行为^[14]。有研究发现, *METTL14* 表达在患有更高级别肿瘤分期的女性中显著下调;并且 *METTL14* 通过调节 m6A 依赖性初级 *miRNA* 的加工,进而抑制癌细胞的生长和转移^[15]。同时,过表达 *METTL14* 还被证实可显著抑制乳腺癌细胞活力,并阻碍癌细胞的集落形成和迁移^[16]。另有研究发现^[17], *METTL14* 可通过促进肿瘤抑制基因 *APC* mRNA m6A 修饰过程和水平,以提高 *APC* mRNA 的稳定性并防止其降解。在 TNBC 中, *METTL14* 的低表达使得这一过程发生逆转,并最终导致 *APC* 蛋白水平降低以及乳腺癌中 Wnt 信号通路异常激活;而 Wnt 通路过度激活被认为可积极调节肿瘤细胞的各种特性,并诱发肿瘤免疫抑制和免疫逃逸等肿瘤恶性事件的发生^[18]。可见, *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 与 *METTL14* mRNA 均是 TNBC 发生及进展过程中的关键调控因子,在 TNBC 临床诊治中均具备较高潜在价值。

此外,本研究多因素回归分析显示, *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 高表达、*METTL14* mRNA 低表达均是影响 TNBC 患者 1 年内死亡的独立危险因素,提示 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA、*METTL14* mRNA 的异常表达还可能与 TNBC 患者的不良预后结局有关。分析原因可能是, *AFAP1-AS1* 及 *METTL14* 的异常紊乱促进了 TNBC 的增殖和侵袭能力,

并抑制了相关抑癌基因的活性,使得 TNBC 病情进一步加剧,增大疾病治疗难度的同时,患者预后复发及死亡风险也显著上升^[19]。且本研究进一步应用 Kaplan-Meier 曲线分析不同 AFAP1-AS1 及 METTL14 表达情况 TNBC 患者的 1 年内预后生存率,结果显示高 *lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 表达和低 *METTL14* mRNA 表达组的 1 年内生存率显著更低。另外,多因素分析还表明,肿瘤直径 > 5cm、TNM 分期 III 期也均与 TNBC 预后 1 年内死亡相关。分析原因可能是,高级别临床分期及大肿瘤体积的患者,病情进展及肿瘤恶化程度更为严重,更易出现局部浸润或合并远处转移,故预后死亡风险也更高^[20]。

综上所述,在 TNBC 患者癌组织中,*lncRNA AFAP1-AS1* mRNA 表达显著升高,而 *METTL14* mRNA 则明显下降,且二者异常表达与更短的生存期及更高死亡风险相关,均有望成为 TNBC 患者预后评估的潜在生物学指标。但本研究存在样本小、随访时间长等不足,这可能导致试验数据偏倚,故后续需扩大试验规模,进一步完善研究设计,以获取更精准结论。

参考文献:

- [1] MERRILL N M, LACHACZ E J, VANDECAN N M, et al. Molecular determinants of drug response in TNBC cell lines[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2020, 179(2): 337-347.
- [2] FABBRI F, SALVI S, BRAVACCINI S. Know your enemy: Genetics, aging, exposomic and inflammation in the war against triple negative breast cancer[J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 60: 285-293.
- [3] RODRIGUES DE BASTOS D, NAGAI M A. In silico analyses identify lncRNAs: WDFY3-AS2, BDNF-AS and AFAP1-AS1 as potential prognostic factors for patients with triple-negative breast tumors[J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0232284.
- [4] XI Y X, SHI J J, LI W Q, et al. Histone modification profiling in breast cancer cell lines highlights commonalities and differences among subtypes [J]. *BMC Genomics*, 2018, 19(1): 150.
- [5] 胡桂女,王超群,赵梁英,等. 乳腺癌中甲基转移酶样 14 蛋白表达及其临床意义[J]. *中华实验外科杂志*, 2020, 37(10): 1789-1789.
- [6] 国家卫生健康委员会医政医管局. 乳腺癌诊疗指南(2022 年版)[J]. *中华肿瘤杂志*, 2023, 45(10): 803-833.
- [7] GOUGIS P, CARTON M, TCHOKOTHE C, et al. Ciné Breast-factors influencing the time to first metastatic recurrence in breast cancer: analysis of real-life data from the French ESME MBC database[J]. *Breast*, 2020, 49: 17-24.
- [8] PENG W, WU J Z, FAN H, et al. LncRNA EGOT pro-

motes tumorigenesis via hedgehog pathway in gastric cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2019, 25(3): 883-887.

- [9] LV P W, QIU X G, GU Y T, et al. Long non-coding RNA SNHG6 enhances cell proliferation, migration and invasion by regulating miR-26a-5p/MAPK6 in breast cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 110: 294-301.
- [10] 李志明, 龙凤, 何建新, 等. 长链非编码 RNA AFAP1-AS1 在癌症中作用及其机制的研究进展[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(4): 350-360.
- [11] ZHANG X H, ZHOU Y D, MAO F, et al. LncRNA AFAP1-AS1 promotes triple negative breast cancer cell proliferation and invasion via targeting miR-145 to regulate MTH1 expression[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 7662.
- [12] ZHANG X H, LI F Y, ZHOU Y D, et al. Long noncoding RNA AFAP1-AS1 promotes tumor progression and invasion by regulating the miR-2110/Sp1 axis in triple-negative breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(7): 627.
- [13] 钱晓芬, 曾平, 刘金富, 等. m6A RNA 甲基化修饰相关酶的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(5): 1073-1084.
- [14] WU H, JIAO Y L, GUO X Y, et al. METTL14/miR-29c-3p axis drives aerobic glycolysis to promote triple-negative breast cancer progression through TRIM9-mediated PKM2 ubiquitination[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(3): e18112.
- [15] DONG X F, WANG Y, HUANG B F, et al. Downregulated METTL14 expression correlates with breast cancer tumor grade and molecular classification[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 8823270.
- [16] ALASAR A A, SAĞLAM B, VATANSEVER İE, et al. Expression patterns of m6A RNA methylation regulators under apoptotic conditions in various human cancer cell lines[J]. *Turk J Biol*, 2023, 48(1): 24-34.
- [17] GONG P J, SHAO Y C, YANG Y, et al. Analysis of N6-methyladenosine methyltransferase reveals METTL14 and ZC3H13 as tumor suppressor genes in breast cancer [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 578963.
- [18] ZHANG X, WANG L, QU Y. Targeting the β -catenin signaling for cancer therapy[J]. *Pharmacol Res*, 2020, 160: 104794.
- [19] SHI Y, ZHENG C L, JIN Y, et al. Reduced expression of *METTL3* promotes metastasis of triple-negative breast cancer by m6A methylation-mediated *COL3A1* up-regulation[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1126.
- [20] 王雅娟, 王媛, 任新瑜. 三阴性乳腺癌患者 CD117、DOG1 表达水平与临床病理特征及预后的相关性[J]. *协和医学杂志*, 2024, 15(3): 616-623.

收稿日期: 2024-11-06; 修回日期: 2025-01-23

(本文编辑 钟琳)