

# 膀胱癌m6A调节因子预后模型建立与分析



白洋洋<sup>1</sup>, 郭依琳<sup>2</sup>, 陈瑞廷<sup>1</sup>, 潘世杰<sup>1</sup>, 孙继建<sup>1</sup>

1. 河南省中医院(河南中医药大学第二附属医院)泌尿外科(郑州 450002)

2. 郑州大学第二附属医院妇科肿瘤临床医学研究中心(郑州 450014)

**【摘要】**目的 分析 m6A 调节因子对膀胱癌 (bladder cancer, BC) 预后的影响, 建立预后预测模型。方法 从癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库获取 397 例 BC 组织的高通量测序数据和对应的临床病理特征数据。在 26 个 m6A 调节因子中, 采用单因素 Cox 回归筛选预后相关的 m6A 调节因子, 利用最小绝对值收敛和选择算子 (least absolute shrinkage and selection operator, LASSO) Cox 回归分析方法构建 BC 预后预测模型, 比较高低风险组总生存期 (overall survival, OS)、免疫检查点相关基因和靶向治疗相关基因表达的差异。通过基因集富集分析比较高低风险组中信号通路的富集情况, 采用单样本基因富集分析 (single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA) 和估计恶性肿瘤组织中基质和免疫细胞 (estimation of stromal and immune cells in malignant tumors using expression data, ESTIMATE) 法评估高低风险组免疫细胞浸润水平的差异。结果 YTHDC1、IGF2BP3、LRPPRC、FTO 和 ALKBH3 是 BC 独立的预后因素。利用 LASSO Cox 回归方法基于 5 个 m6A 调节因子建立 BC 预后预测风险模型, Kaplan-Meier 分析结果提示高低风险组间 OS 存在显著差异 ( $P < 0.001$ ), 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积为 0.665。高风险组在趋化因子、NOD 样受体、嘌呤代谢、丙酮酸代谢等信号通路富集, 具有丰富的免疫细胞浸润特征, PD-L1、CTLA-4、EGFR 和 KRAS 基因表达更高。结论 本研究基于 m6A 调节因子构建的 BC 预后预测模型准确性较好, 有助于临床上预后判断和分层个体化治疗。

**【关键词】**膀胱癌; m6A 调节因子; 免疫浸润; 预后模型

## Establishment and analysis of prognostic model of m6A regulators in bladder cancer

BAI Yangyang<sup>1</sup>, GUO Yilin<sup>2</sup>, CHEN Ruiting<sup>1</sup>, PAN Shijie<sup>1</sup>, Sun Jijian<sup>1</sup>

1. Department of Urology, Henan Province Hospital of TCM (The Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine), Zhengzhou 450002, China

2. Clinical Medical Research Center of Gynecological Tumor, The Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

Corresponding author: BAI Yangyang, Email: baiyangyang@hactcm.edu.cn

**【Abstract】**Objective To analyze the effect of m6A regulators on the prognosis of bladder cancer (BC), and establish a prognostic prediction model. **Methods** The high-throughput sequencing data and clinicopathological characteristics from 397 BC tissues were

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202310110

基金项目: 河南省卫生健康委国家中医临床研究基地科研专项 (2022JDZX142)

通信作者: 白洋洋, Email: baiyangyang@hactcm.edu.cn

obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. Among the 26 m6A regulators, univariate Cox regression was used to screen for prognostic m6A regulators in BC. Least absolute shrinkage and selection operator (LASSO) Cox regression analysis was used to establish a BC prognosis risk model. The differences in overall survival (OS), and expression of immune checkpoint related gene and targeted therapy related gene between high and low-risk groups were compared. Gene set enrichment analysis was conducted to compare the enrichment of signaling pathways between high and low-risk groups. Single sample gene set enrichment analysis (ssGSEA) and estimation of stromal and immune cells in malignant tumor tissues using expression data (ESTIMATE) methods were used to evaluate the differences in immune cell infiltration levels between high and low-risk groups. **Results** YTHDC1, IGF2BP3, LRPPRC, FTO, and ALKBH3 were independent prognostic factors for BC. The LASSO Cox regression method was used to establish a prognostic risk model for BC based on these 5 m6A regulators. The Kaplan-Meier analysis showed significant differences in OS between high and low-risk groups ( $P < 0.001$ ), with an area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of 0.665. The high-risk group was enriched in signaling pathways such as chemokines, NOD-like receptors, purine metabolism, and pyruvate metabolism, and had rich immune cell infiltration characteristics. The expression of *PD-L1*, *CTLA-4*, *EGFR*, and *KRAS* genes were higher in the high-risk group. **Conclusion** The prognosis model constructed based on m6A regulators in this study has good accuracy, which is helpful for clinical prognosis and stratified individualized treatment.

**【Keywords】** Bladder cancer; m6A regulators; Immune infiltration; Prognostic model

膀胱癌 (bladder cancer, BC) 是常见的男性泌尿系统恶性肿瘤之一。2020 年全球 BC 新发病例数超过 55 万, 死亡病例数超过 20 万<sup>[1]</sup>。在中国, BC 发病率位居全部恶性肿瘤的第 13 位, 严重威胁男性的生命健康<sup>[2-3]</sup>。根据是否侵犯膀胱肌层, BC 可分为非肌层浸润性和浸润性。非肌层浸润性 BC 患者首选经尿道膀胱肿瘤切除术联合膀胱内治疗, 术后生活质量较好, 但约 30% 患者存在局部浸润或远处转移可能<sup>[4]</sup>。对于浸润性 BC, 约 25% 患者伴有淋巴结转移, 5% 出现远处转移, 预后较差<sup>[5]</sup>。近年来, 随着免疫治疗的应用, BC 患者预后有所改善, 但由于肿瘤异质性, 并非所有 BC 患者均能从中获益<sup>[6-7]</sup>。因此, 探究 BC 发生发展的分子机制对提高 BC 患者治疗反应率意义重大。

N6-甲基腺嘌呤 (N6-methyladenosine, m6A) 是在 RNA 腺嘌呤残基的第 6 位含氮碱基位置上添加一个甲基基团, 是真核生物中最丰富的表观转录组学修饰<sup>[8]</sup>。研究发现, m6A 修饰主要由 m6A 调节因子, 即编码器-甲基转移酶复合物、消码器-去甲基化酶和读码器-m6A 读取蛋白调控<sup>[9]</sup>。

有研究指出, m6A 调节因子具有免疫调节功能, 可影响肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中免疫细胞浸润, 并对免疫治疗疗效产生影响<sup>[10]</sup>。目前, m6A 调节因子对 BC 预后影响的相关研究较少。本研究利用预后相关的 m6A 调节因子构建 BC 预后预测模型, 评估 TME 中免疫细胞浸润情况, 进一步预测免疫治疗和靶向治疗的疗效, 为 BC 的临床治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 RNA测序转录组数据和临床数据获取

利用癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>), 获取 397 例 BC 组织的高通量转录组测序数据和对应的临床病理特征数据。397 例 BC 患者的临床病理特征见表 1。

### 1.2 预后相关的m6A调节因子筛选

检索中国知网、Pubmed、Embase 数据库, 中文检索词包括 m6A 调节因子、m6A 修饰, 英文检索词包括 m6A RNA methylation、m6A regulatory factors。共筛选到 26 个 m6A 调节因子,

表1 397例BC患者的临床病理特征

Table 1. Clinical and pathological characteristics of 397 patients of BC

项目	例数 (n, %)
年龄	
<65岁	148 (37.3)
≥65岁	239 (60.2)
性别	
男	293 (73.8)
女	104 (26.2)
临床分期	
I期	2 (0.5)
II期	126 (31.7)
III期	140 (35.3)
IV期	129 (32.5)
生存状态	
生存	244 (61.5)
死亡	153 (38.5)

包括 9 个编码器 (WTAP、ZC3H13、RBM15、METTL3、RBM15B、KIAA1429、METTL5、METTL14、METTL16)、14 个读码器 (LRPPRC、HNRNPA2B1、IGF2BP1、IGF2BP2、IGF2BP3、YTHDF1、YTHDF2、YTHDF3、HNRNPC、FMR1、ELAVL1、YTHDC1、YTHDC2、RBMX) 和 3 个消码器 (ALKBH5、FTO、ALKBH3)。通过 R 软件 corrplot 包计算 26 个 m6A 调节因子之间表达的相关性, 利用 survival 包对 26 个 m6A 调节因子进行单因素 Cox 回归分析, 结果通过 forestplot 包输出, 筛选预后相关的 m6A 调节因子。

### 1.3 预后预测模型构建及验证

利用最小绝对值选择与收缩算子 (least absolute selection and shrinkage operator, LASSO) Cox 回归, 筛选出 5 个预后相关 m6A 调控因子 ( $P < 0.05$ ), 构建预后预测模型。每例 BC 患者的风险评分等于 5 个 m6A 调控因子中每个基因表达量乘以系数之和 (Coefi 为风险系数,  $X_i$  为基因表达量)。计算公式如下: 风险评分 =  $\sum_{i=1}^N Coefi \times X_i$  [11]。分别计算 397 例 BC 患者的风险评分, 根据中位风险评分分为高风险组和低风险组, 比较两组间 5 年生存差异。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic curve, ROC) 曲线并计算 ROC 曲线下面积 (area under ROC curve, AUC), 评估所构建

预后预测模型的预测价值。利用单因素 Cox 回归和多因素 Cox 回归评估预后预测模型和临床病理特征对 BC 预后的影响。

### 1.4 基因集富集分析和免疫浸润分析

在上述构建的 BC 预后预测模型中, 通过 MSigDB 数据库 (<http://www.broadinstitute.org/gsea/msigdb/index.jsp>) 获取京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 相关通路基因集, 利用 R 软件 GSVA 包对高风险组和低风险组进行富集分析, 明确两组 KEGG 相关信号通路。利用聚类分析和单样本基因集富集分析 (single sample gene set enrichment analysis, ssGSEA) [12] 评估高风险组和低风险组中 23 种免疫细胞类型的频率差异, 并计算免疫细胞的相对浸润丰度。利用估计恶性肿瘤组织中基质和免疫细胞 (estimation of stromal and immune cells in malignant tumors using expression data, ESTIMATE) 方法评估高风险组和低风险组中每个样本中免疫、基质成分及两者之和在 TME 中的比例, 即 Immune 分数、Stromal 分数和 Estimate 分数。

### 1.5 基因相关性分析

利用 R 软件 limma 包, 比较高风险组和低风险组在免疫检查点相关基因 *PD-L1* 和 *CTLA-4* [13]、靶向治疗相关基因 *HER-2* [14]、*BRAF* [15]、*KRAS* [16] 和 *EGFR* [17] 的表达差异, 绘制箱式图, 以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 预后相关m6A调节因子筛选

本研究纳入 397 例 BC 组织样本。利用 R 软件分析 26 个 m6A 调节因子在 BC 中表达水平之间的相关性, 结果显示除 IGF2BP2 与 YTHDC1、IGF2BP2 与 METTL3, 以及 ALKBH3 与 FMR1 外, 大部分 m6A 调节因子之间的表达存在显著正相关性, 其中 HNRNPC 与 HNRNPA2B1 的正相关性最强 ( $r=0.66$ ), 见图 1-A、图 1-B。为进一步筛选与 BC 预后相关的 m6A 调节因子, 参考 Feng 等 [18] 的研究, 通过单变量 Cox 回归发现 YTHDC1、IGF2BP3、LRPPRC、FTO 和 ALKBH3 是 BC 独立的预后因素, 其中 IGF2BP3、LRPPRC、FTO 和 ALKBH3 为危险调节因子, 其高表达与较差的预后有关, 而 YTHDC1 为保护调节因子, 其高表达与较好的预后有关, 见图 2。

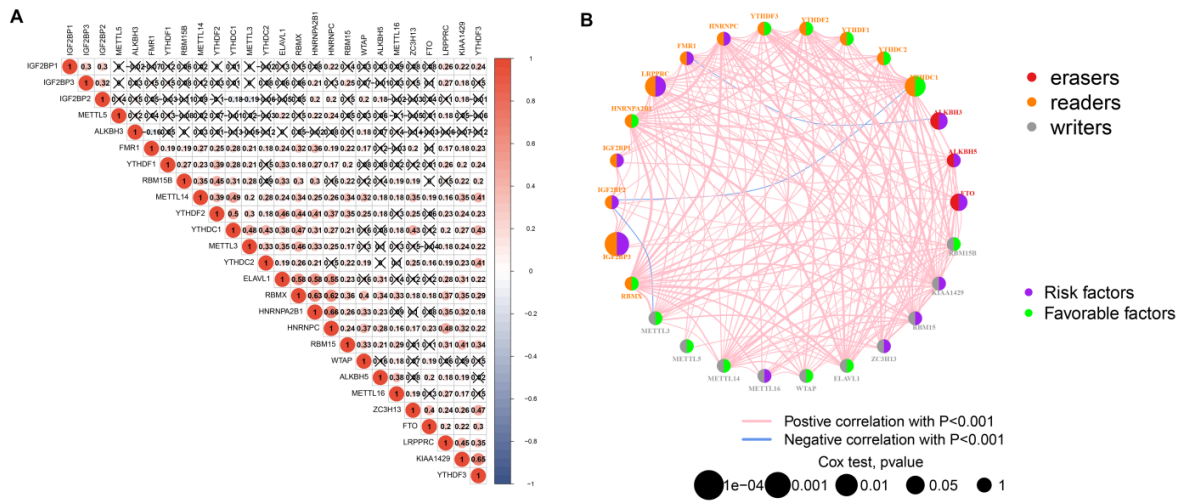


图1 BC中m6A调节因子表达相关性

Figure 1. Correlation of m6A regulator expression in BC

注：A. 26个m6A调节因子表达的相关性热图；B. 26个m6A调节因子表达的相关性圈图。

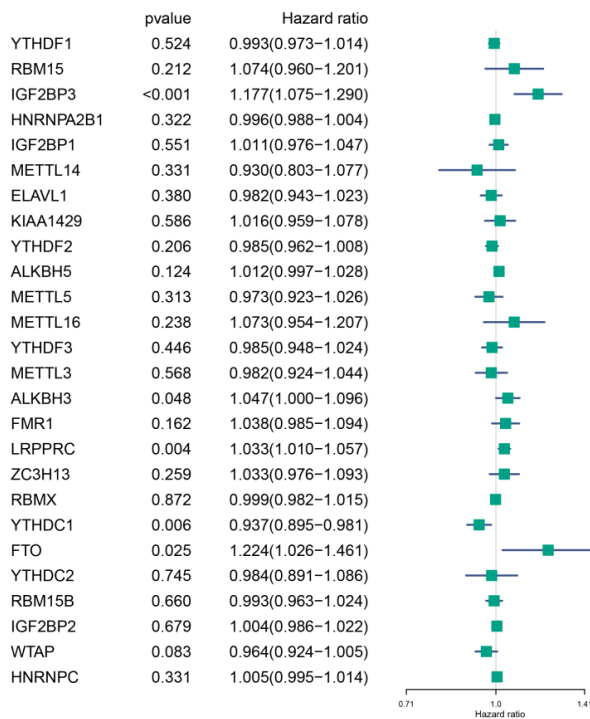


图2 BC中m6A调节因子单因素Cox回归分析

Figure 2. Univariate Cox regression analysis of m6A regulators in BC

## 2.2 构建BC预后预测模型

利用上述筛选的 YTHDC1、IGF2BP3、LRPPRC、FTO 和 ALKBH3，通过 LASSO Cox 回归方法建立 BC 预后预测模型，见图 3-A。在模型中，YTHDC1、IGF2BP3、LRPPRC、FTO 和 ALKBH3 的系数分别为 -0.08、0.12、0.03、0.19 和 0.03。根据模型计算每例 BC 患者的风险评分，

将患者分为高风险组和低风险组。低风险组的 OS 显著高于高风险组 ( $P < 0.001$ )，见图 3-B。利用 ROC 曲线分析预后模型预测 BC 患者 5 年生存率的准确性，结果显示 AUC 值为 0.665。

## 2.3 预后预测模型的临床价值

绘制 YTHDC1、IGF2BP3、LRPPRC、FTO 和 ALKBH3 在高风险组和低风险组中的表达量及与

临床特征的热图，结果显示其表达量在临床分期中的差异有统计学意义，见图 4。单因素 Cox 回归和多因素 Cox 回归分析结果显示，年龄、临床

分期和风险评估与 OS 相关 ( $P < 0.001$ )，均为 BC 独立的预后影响因素，见表 2。

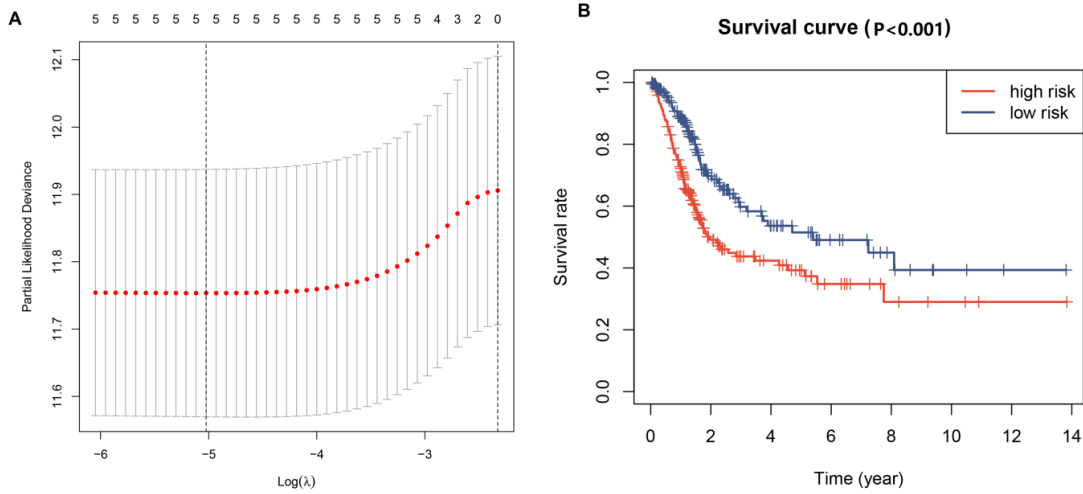


图3 基于m6A调节因子构建BC风险预后模型

Figure 3. Prognostic risk model of BC based on m6A regulators

注：A. LASSO Cox回归模型构建预后预测模型；B. 高风险组和低风险组生存分析。

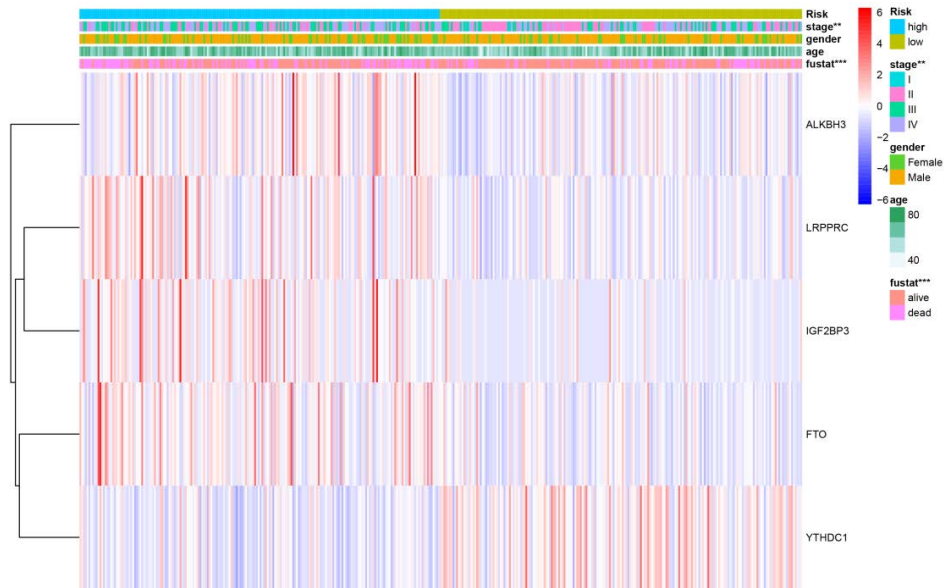


图4 基于5个m6A调节因子构建的预后模型与临床特征的关系热图

Figure 4. Heatmap of the relationship between prognostic model based on five m6A regulators and clinical characteristics

注：\*\*\* $P < 0.001$ ，\*\* $P < 0.01$ 。

表2 BC预后预测模型与临床特征的关系

Table 2. Relationship between BC prognostic prediction model and clinical characteristics

项目	HR值	95%CI	P值
单因素Cox回归			
年龄	1.039	( 1.022, 1.057 )	<0.001
性别	0.930	( 0.653, 1.323 )	0.685
临床分期	1.789	( 1.451, 2.206 )	<0.001
风险评估	1.596	( 1.402, 1.818 )	<0.001

续表2

项目	HR值	95%CI	P值
多因素Cox回归			
年龄	1.035	( 1.017, 1.052 )	<0.001
性别	1.040	( 0.725, 1.494 )	0.830
临床分期	1.691	( 1.363, 2.099 )	<0.001
风险评分	1.529	( 1.332, 1.755 )	<0.001

## 2.4 基因集富集分析

基因集富集分析结果显示，高风险组在趋化因子、NOD 样受体、嘌呤代谢、丙酮酸代谢等信号通路富集，而低风险组在药物代谢细胞色素 P450、亚油酸代谢、 $\alpha$ - 亚麻酸代谢等信号通路富集，见图 5。

## 2.5 免疫浸润分析

采用 ssGSEA 评估高风险组和低风险组中 23 种免疫细胞类型的频率差异，结果发现高风险组免疫细胞浸润程度显著高于低风险组，特别是激活的 CD4<sup>+</sup>T 细胞、激活的 CD8<sup>+</sup>T 细胞、激活的 B 细胞、嗜酸性粒细胞、激活的树突细胞、Th1 细胞、Th17 细胞、中性粒细胞等，提示高风险组和低风险组具有不同的免疫细胞浸润特征，见图 6-A。ESTIMATE 计算高风险组和低风险组中每个样本中免疫、基质成分及两者之和在 TME 中的比

例，发现高风险组 Immune 分数、Stromal 分数和 Estimate 分数均高于低风险组，见图 6-B。上述结果表明高风险组的 TME 为免疫炎症型，具有丰富的免疫细胞浸润。

## 2.6 基因相关性分析

进一步分析免疫检查点相关基因 *PD-L1* 和 *CTLA-4*、靶向治疗相关基因 *HER-2*、*BRAF*、*KRAS* 和 *EGFR* 在高风险组和低风险组之间的表达差异，结果发现 *PD-L1*、*CTLA-4*、*EGFR* 和 *KRAS* 在高风险组中表达更高，*HER-2* 和 *BRAF* 在低风险组表达更高，差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，见图 7。以上结果提示高风险组可能对 PD-L1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂、EGFR 抑制剂和 KRAS 抑制剂更敏感，而低风险组可能对 HER2 抗体和 BRAF 抑制剂更敏感。

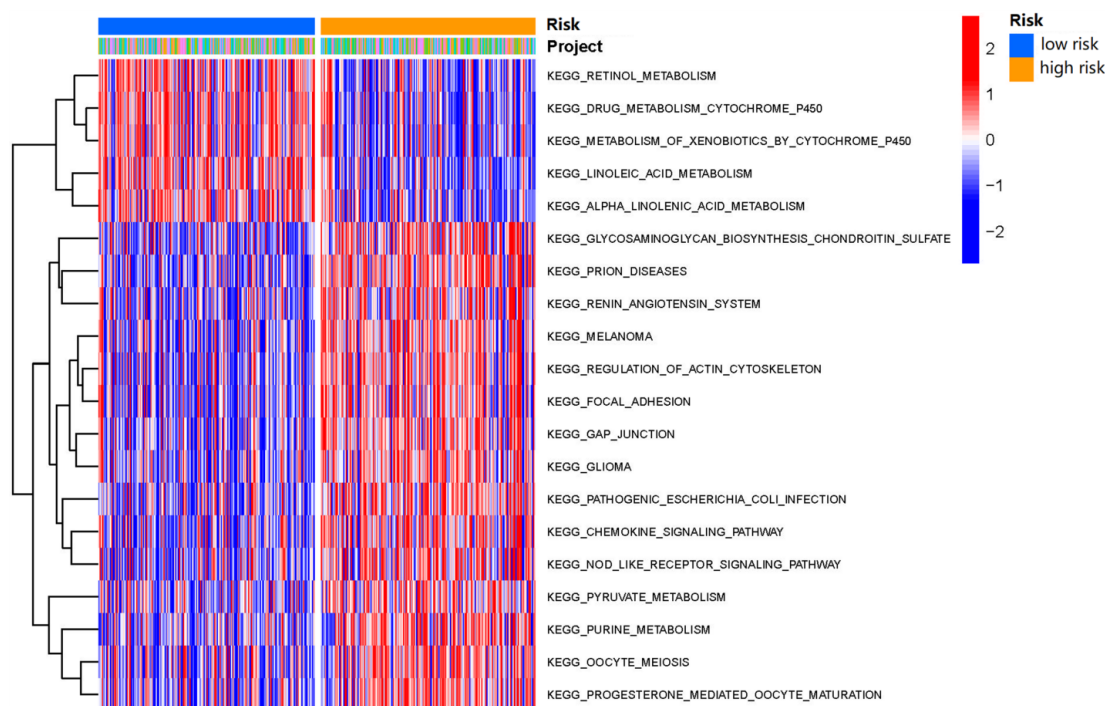


图5 BC预后预测模型的功能富集分析

Figure 5. Functional enrichment analysis of prognostic risk model in BC

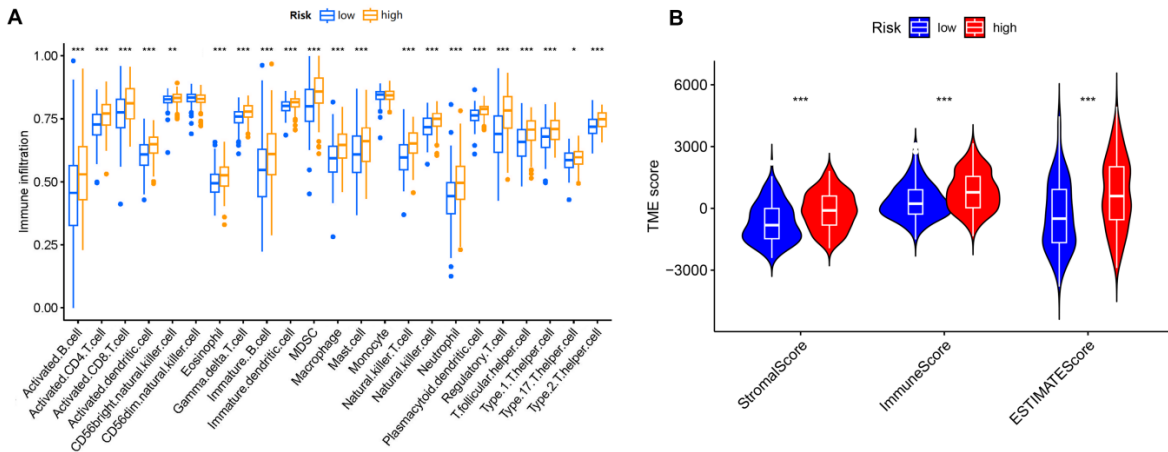


图6 BC预后预测模型的免疫浸润分析

Figure 6. Immune infiltration analysis of prognostic risk model in BC

注：A. ssGSEA分析；B. ESTIMATE分析；\*\*\* $P < 0.001$ 。

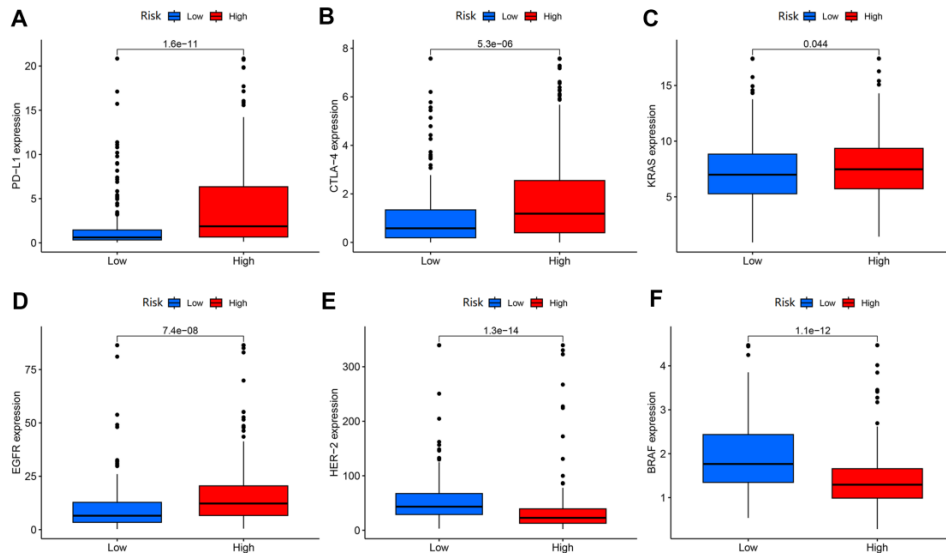


图7 高低风险组间免疫检查点相关基因和靶向治疗相关基因表达差异

Figure 7. Differences in the expression of immune checkpoint related genes and targeted therapy related genes between high and low risk group

注：A. *PD-L1*基因；B. *CTLA-4*基因；C. *KRAS*基因；D. *EGFR*基因；E. *HER-2*基因；F. *BRAF*基因。

### 3 讨论

BC 是一种来源于膀胱黏膜的恶性肿瘤。手术和化疗是其主要的治疗方式，然而即使接受标准治疗，仍有 50%~70% 患者出现复发或转移，晚期和转移性 BC 的治疗效果不理想<sup>[5]</sup>。目前 BC 仍缺乏特异性预后标志物，因此，探究新型预后预测标志物并建立预后预测模型对治疗 BC 具有重要的临床价值。

m6A 调节因子的异常表达可能影响肿瘤的发生发展<sup>[9]</sup>。随着 m6A 修饰研究领域的不断突破，越来越多的新 m6A 调节因子被发现。本研究分

析了 26 个 m6A 调节因子表达的相关性，发现 BC 中 m6A 调节因子之间的表达存在显著相关性。进一步筛选与 BC 预后相关的 m6A 调节因子，单变量 Cox 回归结果显示 YTHDC1、IGF2BP3、LRPPRC、FTO 和 ALKBH3 是 BC 独立的预后因素。IGF2BP3 和 IGF2BP1 同属 IGF2BP 家族，是 m6A 阅读蛋白的一种。有研究证实 IGF2BP3 在 BC 组织内的高表达，可通过调节 HMGB1 信号通路促进 BC 的发展，进而影响 BC 患者预后<sup>[19]</sup>。周子健等通过临床标本验证了 BC 组织内 IGF2BP1 的高表达可提示 BC 患者预后不良，转染 IGF2BP1 siRNA 后 BC 细胞的增殖和生长被显著抑制<sup>[20]</sup>。

脂肪量和肥胖相关蛋白 FTO 在多种癌症组织中表达, 刺激肿瘤细胞代谢, 诱导肿瘤细胞浸润和进展。苏甲林通过检测 24 例 BC 组织及癌旁正常组织 FTO 的表达, 发现与对应癌旁组织相比, BC 组织中 FTO 相对低表达, 且与病理分期分级呈负相关<sup>[21]</sup>。

近年来, 有研究利用 m6A 调节因子建立头颈鳞癌<sup>[22]</sup>、肝癌<sup>[23]</sup>、结直肠癌<sup>[24]</sup>的预后预测模型, 并验证发现其具有较好的预测价值, 可以指导后续临床治疗。Wu 等分析了 23 个 m6A 调节因子与临床病理特征和预后的相关性, 提示 m6A 调节因子可以作为 BC 预后评估的潜在分子靶点<sup>[25]</sup>。Chen 等分析了 13 个 m6A 调节因子在 BC 中的表达情况, 并选择 FTO、YTHDC1 和 WTAP 构建预后预测模型<sup>[26]</sup>。Zheng 等利用 FTO 和 YTHDF2 评估 BC 预后预测模型的应用价值<sup>[27]</sup>。本研究纳入了更多 m6A 调控因子, 更全面地探讨了 m6A 修饰对 BC 预后预测的价值。通过 Cox 回归模型选择 5 个 m6A 调节因子 (YTHDC1、IGF2BP3、FTO、ALKBH3 和 LRPPRC) 建立 BC 预后预测模型, ROC 曲线检测风险评分预测 BC 患者 5 年生存率的准确性, 结果显示 AUC 值为 0.665。本研究与 Zheng 等<sup>[27]</sup>建立的模型 (5 年 AUC=0.614) 相比, 5 年 AUC 值更高, 进一步分析发现 Zheng 等<sup>[27]</sup>利用单因素 Cox 筛选预后相关 m6A 调节因子时设置筛选标准为  $P < 0.15$ , 最后纳入预后模型构建的 YTHDF2 ( $P=0.112$ ) 对 BC 患者预后的影响较小, 本研究将筛选标准设置为  $P < 0.05$ , 以确保参与模型构建的每个 m6A 调节因子都与 BC 预后相关。另外, 按照风险评分将 BC 患者分为高风险组和低风险组, 经过单因素 Cox 回归及多因素 Cox 回归发现年龄、临床分期和风险评分与 OS 相关, 是 BC 独立的预后影响因素。

m6A 调节因子具有免疫调节功能, 可影响 TME 中免疫细胞浸润, 并对免疫治疗疗效产生影响<sup>[10]</sup>。利用 ssGSEA 和 ESTIMATE 法比较高风险组和低风险组中免疫细胞浸润水平的差异, 结果发现, 两组具有不同的免疫细胞浸润特征, 高风险组具有丰富的免疫细胞浸润, 其 TME 为免疫炎症型, 即热肿瘤对免疫治疗疗效更好<sup>[28]</sup>。

靶向治疗和免疫治疗的快速发展极大程度提高了 BC 患者的 OS, 并改善了其预后。但由于肿瘤异质性, 并非所有的 BC 患者均能从靶向治

疗和免疫治疗中获益。为了探讨建立的预后预测模型对靶向治疗和免疫治疗的指导作用, 本研究选择了免疫检查点相关基因 *PD-L1* 和 *CTLA-4*、靶向治疗相关基因 *HER-2*、*BRAF*、*KRAS* 和 *EGFR*, 比较高风险组和低风险组中这些基因表达的差异, 结果发现 *PD-L1*、*CTLA-4*、*EGFR* 和 *KRAS* 在高风险组中表达更高, *HER-2* 和 *BRAF* 在低风险组中表达更高, 提示高风险组可能对 PD-L1 抑制剂、CTLA-4 抑制剂、EGFR 抑制剂和 KRAS 抑制剂更敏感, 而低风险组可能对 HER2 抗体和 BRAF 抑制剂更敏感, 间接预测了高低风险组患者对免疫治疗和靶向治疗的疗效差异。本研究存在一定局限性, 仅分析了 TCGA 数据库, 未进行临床试验验证。

综上所述, 本研究利用 5 个 m6A 调节因子在 BC 中构建预后预测模型并验证其临床应用价值, 评估预后预测模型中免疫细胞浸润程度, 该模型可能成为评估 BC 患者是否适合免疫治疗和靶向治疗的参考指标, 为临床医师的治疗选择提供依据。

## 参考文献

- 1 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. DOI: 10.3322/caac.21660.
- 2 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心膀胱癌质控专家委员会. 中国膀胱癌规范诊疗质量控制指标 (2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(10): 1003–1010. [National Cancer Center, Bladder Cancer Expert Committee of National Cancer, Quality Control Center. Quality control index for standardized diagnosis and treatment of bladder cancer in China (2022 edition)[J]. Chinese Journal of Oncology, 2022, 44(10): 1003–1010.] DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220803-00531.
- 3 朱奕, 柳建军, 刘宏伟. 环状 RNA 在膀胱癌中的研究进展 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2023, 43(3): 536–538. [Zhu Y, Liu JJ, Liu HW. Research progress of cyclic RNA in bladder cancer[J]. International Journal of Urology and Nephrology, 2023, 43(3): 536–538.] DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20211029-00136.
- 4 Dyrskjøt L, Hansel DE, Efstathiou JA, et al. Bladder cancer[J]. Nat Rev Dis Primers, 2023, 9(1): 58. DOI: 10.1038/s41572-023-00468-9.



- 5 Zhang C, Hu J, Li H, et al. Emerging biomarkers for predicting bladder cancer lymph node metastasis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 648968. DOI: [10.3389/fonc.2021.648968](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.648968).
- 6 de Jong FC, Rutten VC, Zuiverloon TCM, et al. Improving Anti-PD-1/PD-L1 therapy for localized bladder cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 2800. DOI: [10.3390/ijms22062800](https://doi.org/10.3390/ijms22062800).
- 7 Konala VM, Adapa S, Aronow WS. Immunotherapy in bladder cancer[J]. *Am J Ther*, 2022, 29(3): e334-e337. DOI: [10.1097/MJT.0000000000000934](https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000934).
- 8 Liu Q. Current advances in N6-methyladenosine methylation modification during bladder cancer[J]. *Front Genet*, 2022, 12: 825109. DOI: [10.3389/fgene.2021.825109](https://doi.org/10.3389/fgene.2021.825109).
- 9 Sun T, Wu R, Ming L. The role of m6A RNA methylation in cancer[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 112: 108613. DOI: [10.1016/j.biopha.2019.108613](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.108613).
- 10 Zhu H, Jia X, Wang Y, et al. M6A classification combined with tumor microenvironment immune characteristics analysis of bladder cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 714267. DOI: [10.3389/fonc.2021.714267](https://doi.org/10.3389/fonc.2021.714267).
- 11 Guo Y, Bai Y, Wang L, et al. The significance of m6A RNA methylation modification in prognosis and tumor microenvironment immune infiltration of cervical cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(26): e29818. DOI: [10.1097/MD.00000000000029818](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000029818).
- 12 Guo Y, Wang L, Xu Z, et al. Lymph node metastasis-related gene signature shows good performance in predicting prognosis and immune infiltration in cervical cancer[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1190251. DOI: [10.3389/fonc.2023.1190251](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1190251).
- 13 Zhang H, Dai Z, Wu W, et al. Regulatory mechanisms of immune checkpoints PD-L1 and CTLA-4 in cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 184. DOI: [10.1186/s13046-021-01987-7](https://doi.org/10.1186/s13046-021-01987-7).
- 14 Sanguedolce F, Zanelli M, Palicelli A, et al. HER2 expression in bladder cancer: a focused view on its diagnostic, prognostic, and predictive role[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3720. DOI: [10.3390/ijms24043720](https://doi.org/10.3390/ijms24043720).
- 15 Dankner M, Rose AAN, Rajkumar S, et al. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations[J]. *Oncogene*, 2018, 37(24): 3183-3199. DOI: [10.1038/s41388-018-0171-x](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0171-x).
- 16 Timar J, Kashofer K. Molecular epidemiology and diagnostics of KRAS mutations in human cancer[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2020, 39(4): 1029-1038. DOI: [10.1007/s10555-020-09915-5](https://doi.org/10.1007/s10555-020-09915-5).
- 17 Chong CR, Jänne PA. The quest to overcome resistance to EGFR-targeted therapies in cancer[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1389-1400. DOI: [10.1038/nm.3388](https://doi.org/10.1038/nm.3388).
- 18 Feng ZH, Liang YP, Cen JJ, et al. m6A-immune-related lncRNA prognostic signature for predicting immune landscape and prognosis of bladder cancer[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 492. DOI: [10.1186/s12967-022-03711-1](https://doi.org/10.1186/s12967-022-03711-1).
- 19 韦琴琴. IGF2BP3 高表达通过调节 HMGB1 促进膀胱癌的发生发展[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022. [Wei QQ. High expression of IGF2BP3 promotes the development and progression of bladder cancer by regulating HMGB1[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2022.] DOI: [10.26921/d.cnki.ganyu.2021.000545](https://doi.org/10.26921/d.cnki.ganyu.2021.000545).
- 20 周子健, 李凯, 蔡令凯, 等. m6A 阅读蛋白 IGF2BP1 在膀胱癌中的表达及作用[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2021, 26(6): 519-524. [Zhou ZJ, Li K, Cai LK, et al. The expression and role of m6A reader IGF2BP1 in bladder cancer[J]. *Journal of Modern Urology*, 2021, 26(6): 519-524.] DOI: [10.3969/j.issn.1009-8291.2021.06.015](https://doi.org/10.3969/j.issn.1009-8291.2021.06.015).
- 21 苏甲林. RNA 去甲基化酶 FTO 在膀胱癌细胞中功能的研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2016. [Su JL. The study on function of RNA demethylase FTO in bladder cancer cells[D]. Guangzhou: Guangzhou Medical University, 2016.] DOI: [10.7666/d.D01050628](https://doi.org/10.7666/d.D01050628).
- 22 韩弈垣, 王雪梅, 贺晴, 等. 喉鳞状细胞癌 m6A 相关基因预后预测模型的构建及分析[J]. *医学研究杂志*, 2021, 50(6): 88-93. [Han YY, Wang XM, He Q, et al. Establishment and analysis of the prognostic prediction model of m6A-related genes in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Journal of Medical Research*, 2021, 50(6): 88-93.] DOI: [10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.020](https://doi.org/10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.020).
- 23 刘芳远, 冯学敏, 季晓磊, 等. 肝癌基于 m6A 甲基化调节基因对肝癌分型及预后建模[J]. *中华肝脏病杂志*, 2022, 30(9): 962-969. [Liu FY, Feng XM, Ji XL, et al. Cluster classification and clinical prognostic modeling based on m6A RNA methylation regulators in liver cancer[J]. *Chin J Hepatol*, 2022, 30(9): 962-969.] DOI: [10.3760/ema.j.cn501113-20200727-00428](https://doi.org/10.3760/ema.j.cn501113-20200727-00428).
- 24 刘宁, 江帆, 陈之巨, 等. M6A 甲基化调控因子对结直肠癌预后及细胞生物学行为的影响[J]. *陆军军医大学*

- 学报, 2022, 44(11): 1126–1135. [Liu N, Jiang F, Chen ZJ, et al. Effects of N6-methyladenosine methylation regulators on prognosis and cell biological behaviors of colorectal cancer[J]. Journal of Army Medical University, 2022, 44(11): 1126–1135.] DOI: [10.16016/j.2097-0927.202111061](https://doi.org/10.16016/j.2097-0927.202111061).
- 25 Wu J, Wang X, Xu H, et al. Bioinformatics analysis of the correlation between m6A RNA methylation regulators and the immune infiltration and prognosis of bladder cancer[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(24): 1386. DOI: [10.21037/atm-22-5993](https://doi.org/10.21037/atm-22-5993).
- 26 Chen M, Nie ZY, Wen XH, et al. m6A RNA methylation regulators can contribute to malignant progression and impact the prognosis of bladder cancer[J]. Biosci Rep, 2019, 39(12): BSR20192892. DOI: [10.1042/BSR20192892](https://doi.org/10.1042/BSR20192892).
- 27 Zheng B, Wang J, Zhao G, et al. A new m6A methylation-related gene signature for prognostic value in patient with urothelial carcinoma of the bladder[J]. Biosci Rep, 2021, 41(4): BSR20204456. DOI: [10.1042/BSR20204456](https://doi.org/10.1042/BSR20204456).
- 28 Zhang J, Huang D, Saw PE, et al. Turning cold tumors hot: from molecular mechanisms to clinical applications[J]. Trends Immunol, 2022, 43(7): 523–545. DOI: [10.1016/j.it.2022.04.010](https://doi.org/10.1016/j.it.2022.04.010).
- 收稿日期: 2023 年 10 月 18 日 修回日期: 2024 年 02 月 22 日  
本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 白洋洋, 郭依琳, 陈瑞廷, 等. 膀胱癌m6A调节因子预后模型建立与分析[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(3): 180–189. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202310110](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202310110).  
Bai YY, Guo YL, Chen RT, et al. Establishment and analysis of prognostic model of m6A regulators in bladder cancer[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2024, 37(3): 180–189. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202310110](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202310110).