

基于 CiteSpace 的 m6A 甲基化研究的文献可视化分析

黄金梅¹, 朱素梅¹, 覃森¹, 莫钧茹¹, 覃仕娜¹, 黎芳^{1,2,3}, 梁健钦^{1,2,3}, 奉建芳^{1,2,3*} (1.广西中医药大学, 南宁 530200; 2.广西优势中成药与民族药开发工程技术研究中心, 南宁 530200; 3.广西中医药大学中药制剂共性技术研发重点实验室, 南宁 530200)

摘要: 目的 分析近年 m6A 甲基化研究的发展状况、研究热点与前沿趋势。方法 通过 CNKI 和 Web of Science 数据库检索 2013—2021 年 m6A 甲基化相关研究的文献, 运用 CiteSpace 5.8.R3 软件对文献作者进行合作网络分析, 对关键词进行共现、聚类 and 突现分析, 绘制知识可视化图谱。**结果** 共获得中文文献 438 篇、英文文献 897 篇, 年度发文量呈快速增长趋势, 高水平期刊主要集中在英文文献上, 高产机构有南京医科大学、浙江大学、中山大学等高校。m6A 甲基化研究高产作者主要有 Chuan He、谷仕艳等, 但尚未形成稳定的核心团队。关键词分析显示, m6A 甲基化研究内容主要集中在检测技术、调控机制及靶向药物、预后风险模型等方面。**结论** m6A 甲基化研究正处于高速发展时期, 其测序技术、不同调控因子的分布状态与疾病发生发展之间的关联性方向成为主要研究热点。未来, 恶性肿瘤、肝细胞癌、胃癌、结肠直肠癌等疾病的 m6A 甲基化修饰相关性研究是主要方向。

关键词: m6A; CiteSpace; 可视化分析; 文献

中图分类号: R914.2

文献标志码: B

文章编号: 1007-7693(2023)01-0057-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.01.007

引用本文: 黄金梅, 朱素梅, 覃森, 等. 基于 CiteSpace 的 m6A 甲基化研究的文献可视化分析[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(1): 57-67.

Visual Analysis of Literatures on m6A Methylation Based on CiteSpace

HUANG Jinmei¹, ZHU Sumei¹, QIN Miao¹, MO Junru¹, QIN Shina¹, LI Fang^{1,2,3}, LIANG Jianqin^{1,2,3}, FENG Jianfang^{1,2,3*} (1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Guangxi Superior Proprietary Chinese Medicine and Ethnic Medicine Development Engineering Technology Research Center, Nanning 530200, China; 3. Key Laboratory of Generic Technology Research and Development of Traditional Chinese Medicine Preparations, Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To detect the development status, hot spots and research trends of m6A methylation. **METHODS** CNKI and Web of Science core database were used to search the related literatures of m6A methylation from 2013 to 2021. CiteSpace 5.8.R3 software was used to analyze the cooperative network of literature authors, co-occurrence, clustering and emergence of keywords, and to visualize the map of knowledge. **RESULTS** The 438 Chinese and 897 English literatures were selected, and the annual number of literatures showed a rapid growth trend. High level journals mainly focus on English literature. The analysis of the issuing institutions showed that Nanjing Medical University, Zhejiang University and Sun Yat-sen University were important scientific research institutions, which were the main research force. Chuan He and Gu Shiyan were the most prolific author in m6A methylation research field, but they had not yet formed a stable core research team. The keywords analysis of literature showed that the research related to detection technology, regulatory mechanisms and targeted drugs, prognostic risk model, and other related fields. **CONCLUSION** The research on m6A methylation is in a period of rapid development. It is a hot topic to the sequencing technology, the relationship between the distribution of different regulatory factors and the occurrence and development of diseases. In the future, it will be the development trend in malignant tumors, hepatocellular carcinoma, gastric cancer, colorectal cancer and other fields.

KEYWORDS: m6A; CiteSpace; visual analysis; literature

N6-甲基腺嘌呤(N6-methyladenosine, m6A)修饰是指发生于腺嘌呤(A)的第 6 位氮原子(N)上的甲基化修饰。自 1974 年科学家们发现了 m6A 开始, 因实验技术和方法的限制, 后来难以开展相关研究^[1], 获得的成果极少。直到 2013 年, 随着

RNA 组学及高通量测序技术的快速发展, m6A 甲基化检测技术取得突破性进展, 目前已成为表观遗传组学领域最新的研究热点之一。RNA 甲基化修饰占有所有 RNA 修饰的 60%以上, 其中 m6A 甲基化是高等生物 mRNA 和 lncRNAs 上最为普遍的

基金项目: 中国科学院科技服务网络计划(STS 计划)区域重点项目(KFJ-STQYZD-2021-03-002); 广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA238035)

作者简介: 黄金梅, 女, 硕士生

E-mail: 285873738@qq.com

*通信作者: 奉建芳, 男, 教授, 博导

E-mail: fengjianfang@vip.163.com

修饰^[2]。m6A 甲基化的生物学过程主要由 3 种关键蛋白调控, 即“编码器(Writers)”“消码器(Erasers)”和“读码器(Readers)”^[3-5], 这些调控蛋白的过表达或低表达与患者预后及发病风险密切相关。目前, 国内外学者对 m6A 甲基化研究报道了大量的文献, 主要集中在单一疾病机制调控方面, 缺乏对该领域的发展过程、热点和趋势的探讨。因此, 本研究拟运用文献计量学工具 CiteSpace 软件对 m6A 甲基化这一研究领域进行系统归纳。

本研究检索中国知网(CNKI)和 Web of Science(WOS)数据库在 2013—2021 年发表的中文、英文文献, 运用 CiteSpace^[6]软件展示其研究成果, 从而系统地梳理该领域的研究脉络, 探寻 m6A 的研究动态和热点, 挖掘分析当前研究中存在的主要问题, 以期研究者了解 m6A 未来发展趋势提供科学依据, 为后续深入研究提供参考和借鉴。

1 数据与方法

1.1 数据来源

在 CNKI 和 WOS 核心合集数据库对 m6A 甲基化分别进行检索。检索时间: 2013 年 1 月—2021 年 10 月; CNKI 数据库检索条件: 主题(topical subject, SU)=m6A or SU=N6-甲基腺嘌呤 or SU=N6-腺苷酸甲基化 or SU=6-甲基腺嘌呤 or SU=N-6 甲基腺苷 or SU=N6-基腺苷 or SU=mRNA m-6A; WOS 数据库检索条件: SU=m6A or SU=N6-methyladenosine。

1.2 文献筛选

通过 CNKI 数据库和 WOS 数据库分别检索到中文文献 1 037 篇、英文文献 1 045 篇。对检索结果进行筛选, 剔除会议论文、新闻报纸等文献以及与主题无关的文献, 最终将中文文献 438 篇、英文文献 897 篇纳入后续分析。

1.3 数据可视化

将上述纳入的中文文献以“Refworks”格式导出, 从 WOS 数据库的外文文献以纯文本格式导出, 均以“download_txt”格式对文件进行命名。利用 CiteSpace 5.8.R3(<http://cluster.ischool.drexel.edu/~cchen/citespace/download/>)软件, 通过数据转换器将导出的数据转化为软件可识别的格式, 再对相应的参数进行设置。参数: 时间跨度为 2013—2021 年, 时间切片为 1, 节点类型选取作者(Author)、机构(Institution)和关键词(Keyword),

切片阈值 Top N 设为 50, 图谱修剪方式选择 pathfinder、pruning sliced networks 和 pruning the merged network; 分别对纳入的 438 篇中文文献、897 篇英文文献进行可视化分析, 绘制知识图谱。图谱中节点大小代表频次, 直径越大代表该节点频次越高, 节点间连线代表共现频次, 线条越粗代表出现频次越高, 关系越密切^[7]。

2 结果

2.1 发文量分析

2.1.1 整体发文量 分别统计中文、英文文献的年度发文量^[8], 结果见图 1。2013—2018 年 m6A 甲基化研究的文献整体发文量不多, 但是一直呈逐年递增趋势, 年均发文量为中文 14 篇、英文 19 篇; 2018—2020 年, 发文量呈迅速增长趋势, 年均发文量为中文 93 篇、英文 141 篇。2021 年的文献只纳入到 10 月份, 中文文献仅 115 篇, 与之明显不同的是英文文献发文量已高达 399 篇。但是, 与其他经典领域研究发文量几千、上万相比, m6A 甲基化方面的总体发文量(<1 000)较少。

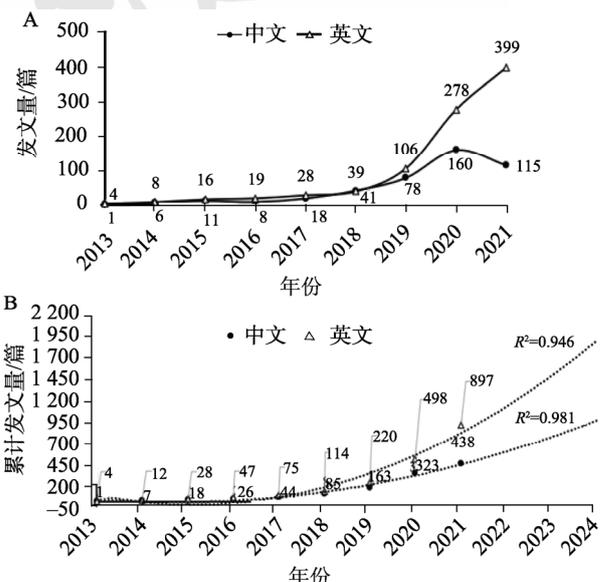


图 1 中英文年发文量(A)及累计发文量(B)曲线图

Fig. 1 Curve of annual number(A) and cumulative number(B) of papers in Chinese and English

利用 SPSSAU 曲线回归方法, 对中英文累计发文量 $F(t)$ 与发表年份 (t) 进行拟合, 得到预测模型为 $F(t)=11.241(t-2012)^2-61.663(t-2012)+75.119$ (中文, $R^2=0.981$, $P<0.01$), $F(t)=24.434(t-2012)^2-152.990(t-2012)+201.762$ (英文, $R^2=0.946$, $P<0.01$), 说明相应的模型具有显著性。预计 2022 年中文、英文累计发文量分别为 583, 1 115 篇。

2.1.2 期刊发文量分析 对发文量排名靠前的期刊影响因子、引文量、H 指数进行研究,结果显示,与中文文献相比,英文文献的期刊影响因子和 H 指数都比较大,说明英文文献的 m6A 甲基化文章质量比较高。英文文献期刊中,影响因子和 H 指数较大的期刊是 *Nucleic Acids Research*(IF=16.971, H=12)和 *Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America*(IF=11.205, H=17)。结果见表 1。

表 1 期刊统计表(发文量≥5)

Tab. 1 Statistical table of periodicals(number of papers≥5)

文献类型	期刊名	发文量/篇	2021 年影响因子	引文量	H 指数
中文文献	生命科学	13	1.091	313	3
	生命的化学	11	1.032	251	2
	遗传	10	1.775	223	5
	中华实验外科杂志	9	0.670	206	2
	中国细胞生物学学报	8	0.771	183	2
	现代预防医学	5	1.880	84	3
英文文献	<i>Nucleic Acids Research</i>	8	16.971	765	12
	<i>Cell Reports</i>	6	9.423	1 055	8
	<i>PloS One</i>	6	3.240	297	9
	<i>Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America</i>	6	11.205	1 522	17
	<i>Cell Death & Disease</i>	5	8.469	410	8
	<i>Epigenetics</i>	5	4.528	32	3
	<i>Oncology Letters</i>	5	2.967	67	4

2.1.3 机构发文量 利用 CiteSpace 软件对某研究领域科研机构的发文量进行统计,可以了解该领域研究团队的分布情况^[9]。软件分析可知,发表中文文献的机构有 114 个,发表英文文献的机构有 267 个。中英文发文量前 10 的机构见图 2。

2.2 作者合作分析

研究者及其团队是 1 个研究领域蓬勃发展的基础要素,通过文献作者共现图谱分析可以挖掘联系紧密的学者群,通过核心高产作者发文量可了解科研力量强大的研究者及该领域研究的核心,进而了解该领域的主要研究方向与发展趋势^[10]。结果见表 2。

图 3 结果显示,中文文献作者合作图谱有 222 个节点、302 条连线,英文文献作者合作图谱有 322 个节点、514 条连线。根据普赖斯定律^[11],核心作者的认证公式为 $M=0.749\sqrt{N_{\max}}$,其中:
 $\sqrt{N_{\max}}$ 为发文量最多的作者, M 为核心作者的最

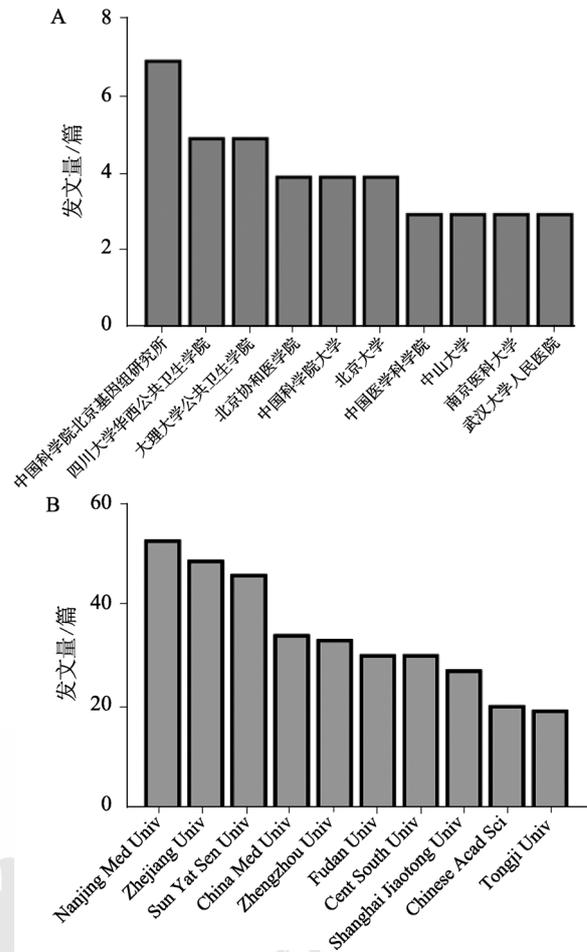


图 2 中文(A)和英文(B)发文主要机构分布
 Fig. 2 Distribution of main institutions in Chinese(A) and English(B) literatures

表 2 发文量前 10 的中文和英文作者排名

Tab. 2 Top 10 authors of Chinese and English literatures

序号	中文文献		英文文献	
	研究者	文献数量/篇	研究者	文献数量/篇
1	谷仕艳	8	Chuan He(美国)	15
2	何作顺	6	Jifu Wei(中国)	6
3	李萌竹	6	Kil To Chong(韩国)	6
4	张遵真	4	Ranran Sun(中国)	6
5	孙宝发	3	Jianhao Li(中国)	6
6	江桂斌	2	Lin Zhang(中国)	5
7	孙东雷	2	Xian Wang(中国)	5
8	李显永	2	Jie Li(中国)	5
9	郑青亮	2	Xin Wang(中国)	5
10	李楠杉	2	Xin Liu(中国)	5

低发文量。经计算, $M_{中}=0.749\times\sqrt{8}\approx 2.11$, $M_{英}=0.749\times\sqrt{15}\approx 2.90$,即取整数中文 2 篇,英文 3 篇,共计中文核心作者 58 位,英文核心作者 72 位,分别占发文总人数的 26.13%和 22.36%。其中,中文文献发文量最多的是大理大学公共卫生学院谷仕艳,发文总量为 8 篇;英文文献发文量最多的是加利福尼亚大学 Chuan He,发文总量为 15 篇。



图3 中文(A)和英文(B)作者合作图谱
Fig. 3 Cooperative atlas of authors in Chinese(A) and English(B) literatures

目前在中文文献和英文文献研究中已形成了多个研究团队，主要以小团队为主。其中中文文献以江桂斌为代表的团队，与其他团队合作初见规模，但发文量不多；相比英文文献的 Chuan He 团队，该团队合作规模不大，发文量却多。

此外，分析了外文作者的国籍，发现英文文献作者以中国人居多，这与上述机构发文量的分析结果一致。但是，在中英文作者 TOP10 排名表中，并没有出现重复的作者。因此，可以认为从事 m6A 研究领域的研究人员以中国人为主，虽同是中国人进行研究，却形成 2 个相对独立阵营(中文、英文阵营)，2 个阵营间的合作强度不紧密，最具权威的核心稳定的团队尚未形成。

2.3 研究热点以及前沿趋势分析

2.3.1 关键词共现分析 通过关键词共现分析，能够进一步把握学科领域内各个研究主题之间的关联，有助于进一步理解某一学科的知识结构体系和当前研究热点^[12]。根据 T 值来划分高、低频词，公式为 $T = [-1 + (1 + 8I)^{1/2}] / 2$ (T 为高频词出现的最低次数， I 为关键词的个数)^[7]。本研究对纳入文献的关键词合并近义词、剔除宽泛词。由图 4 可见，共现中文关键词主要有 m6A、甲基化、表观遗传、fto

等 5 个比较明显的点，共现英文关键词有 gene、messenger RNA、adult obesity expression 等十几个明显的点，数量上比共现中文关键词多很多。在图 4 中，中文、英文关键词共现分析网络分别由 192 个关键词节点、248 条连线和 453 个关键词节点、1 256 条连线组成， T 值分别为 19，29.10，提示中文、英文关键词出现频次分别 ≥ 19 ， ≥ 29 的为高频关键词。因此，从图谱数据分析可知，高频关键词为 m6A(93 次)、肿瘤(25 次)、甲基化(23 次)、RNA(19 次)、FTO(19 次)。英文高频关键词为 m6A(469 次)、messenger RNA(229 次)、expression(201 次)、methylation(185 次)、nuclear RNA(182 次)、gene(142 次)、translation(129 次)、reveal(94 次)、cancer(92 次)、protein(85 次)、cell(82 次)、messenger RNA methylation(80 次)、FTO(75 次)、progression(73 次)、RNA(68 次)、METTL3(68 次)、identification(63 次)、proliferation(63 次)、demethylase(50 次)、methyltransferase(43 次)、

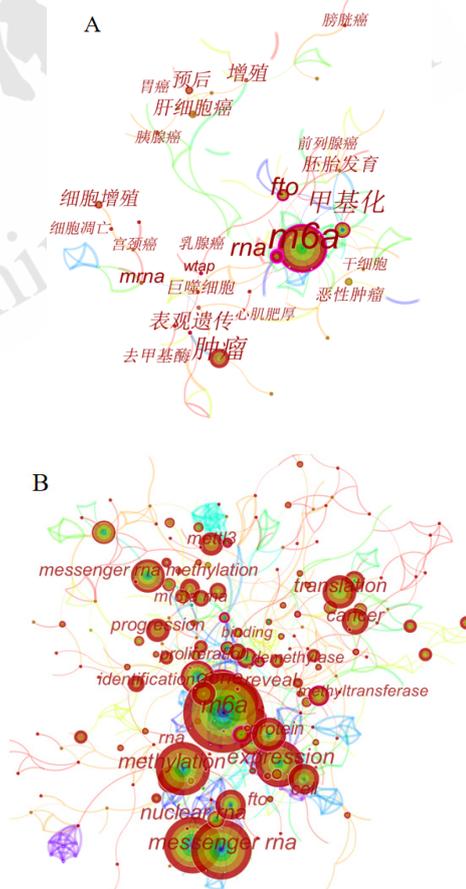


图4 中文(A)和英文(B)关键词共现图谱
Fig. 4 Co-occurrence map of keywords in Chinese(A) and English(B) literatures

binding(39 次)、promote(38 次)、hepatocellular carcinoma(38 次)、differentiation(37 次)、mechanism(33 次)、ALKBH5(32 次)、metabolism(31 次)。中介中心性较高的中文关键词有 m6A(0.52)、甲基化(0.19)、RNA(0.68)、FTO(0.32)、表观遗传(0.15)、增殖(0.17)、mRNA(0.15)、WTAP(0.17)、胰腺癌(0.1)、心肌肥厚(0.18)、乳腺癌(0.17)。英文关键词有: expression(0.11)、gene(0.27)、protein(0.17)、identification(0.12)、methyltransferase(0.23)、binding(0.11)、ALKBH5(0.28)。

综合分析高频次、高中心性的关键词可知,中文、英文共现的关键词有 m6A、RNA、甲基化、去甲基化、FTO、肿瘤、肝细胞癌、mRNA、增殖、表达,是中英文两大阵营 m6A 甲基化研究共同点。研究内容的不同之处主要体现在调控因子、疾病种类等方面,在调控机制方面,中文侧重于对 WTAP 的研究;英文侧重于对 METTL3、ALKBH5 的研究;在疾病种类方面,中文致力于胰腺癌、前列腺癌、心肌肥厚、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、宫颈癌等重大疾病的研究;与之相反,英文在疾病领域方面的研究较少。

2.3.2 关键词聚类视图分析 利用 CiteSpace 关键词聚类功能,对关键词进行聚类分析,其聚类名称就是该领域的主要研究方向和研究内容。将最大聚类个数设置为 8 个,结果见图 5。一般认为网络模块度 $Q > 0.3$,说明聚类有效,轮廓值 $S > 0.5$,说明聚类是可信的。 $Q_{中} = 0.787 (> 0.3)$ 、 $Q_{英} = 0.8137 (> 0.3)$,说明中文、英文文献的关键词聚类有效; $S_{中} = 0.955 (> 0.5)$ 、 $S_{英} = 0.9134 (> 0.5)$,说明中文、英文文献的关键词聚类的一致性较高。网络模块度以及

轮廓值是评估网络整体结构性的重要指标,以上网络模块度以及轮廓值说明该图谱能够很好地反映出该领域文献的研究热点情况^[13]。

为了更好地分析各个聚类团内的结构,分别列出中文和英文的聚类团信息,见表 3~4。根据表中数据,中文文献最大的聚类是#0 m6A,其次是#1 胚胎发育、#2 胰腺癌、#3 RNA、#4 FTO、#5 表观遗传、#6 细胞凋亡、#7 氧化应激;英文文献最大的聚类是#0 non-coding RNA(非编码 RNA),其次是#1 binding(结合)、#2 messenger RNA(mRNA)、#3 prognostic value(预后价值)、#4 invasion(干预)、#5 pten(抑癌基因)、#6 messenger RNA methylation(mRNA 甲基化)、#7 translation(翻译)。表中聚类团的轮廓值均 > 0.7 ,说明聚类团的关键词一致性较高;一个聚类的平均引用年表示该聚类的文章是由近期还是发表年代较久远的文献组成。由表 3~4 可见,各关键词平均引用年份集中在 2017—2018 年,说明这些聚类的文章是在近几年发表的。

根据关键词聚类结果显示,从整体上看,m6A 甲基化中文、英文研究两大阵营的研究方向和内容是一致的,同样涉及机制、疾病等方面,但是从研究重点看,两者差异较大,中文文献倾向于 m6A 甲基化与疾病发生、发展之间的研究,英文文献则倾向于对编码或非编码 RNA 甲基化以及预后价值的评估研究。

2.3.3 关键词时间线视图分析 为了进一步探讨 2013—2021 年 m6A 甲基化领域研究热点的动态演进,了解不同时期该领域的研究重点,在 CiteSpace 软件中选择“Timeline View”,得到时间线视图,

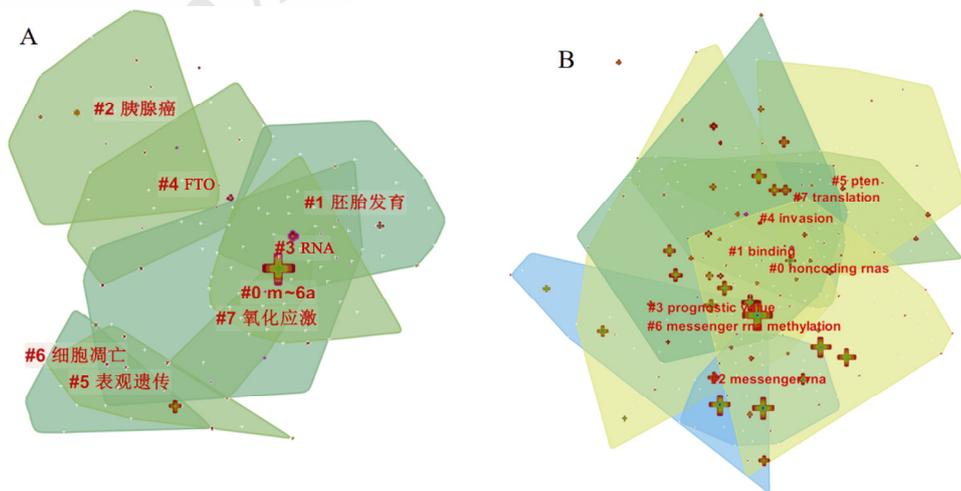


图 5 中文(A)和英文(B)关键词聚类图谱

Fig. 5 Clustering map of keywords in Chinese(A) and English(B) literatures

图谱中的横轴为引文发表年份，Y轴为聚类编号，节点表示热点关键词，节点之间的连线表示热点关键词在时间上的演进趋势，见图6~7。

从关键词的时间线分布来看，可以大致分为3个时期：早期(2013—2015年)出现较多高频、高中介中心性的关键词，例如中文文献 m6A、RNA、

表3 Top 8 中文文献关键词聚类表

Tab. 3 Top 8 clusters detail on Chinese literatures

聚类号	文献量/篇	轮廓值	中间年份	标签词
0	28	1	2018年	m6A、METTL3、非编码RNA、动物繁殖、动物生长发育、METTL14、YTHDF2、MAP2、视网膜色素变性、NeuroD1
1	21	0.901	2017年	胚胎发育、表观遗传学、配子发生、n-6甲基腺苷、女性生殖健康、调控蛋白、检测技术、分布特征、RNA生物学功能
2	20	0.927	2018年	ALKBH5、侵袭转移、Wnt通路、TP53突变、CRISPR-Cas9、肝细胞癌、RNA甲基化、ITIH1、TGF-β
3	18	0.928	2017年	甲基化修饰、巨噬细胞、生长和转移、临床预后、免疫调控、人脐静脉内皮细胞系、DDX5、CD97/ADGRE5、MSR1、STAT1
4	13	0.963	2018年	基因表达、mRNAm-6a、脂肪沉积、曲妥珠单抗、前列腺癌、CDK6、HuA21、mRNA稳定性
5	11	1	2018年	表观遗传、神经系统疾病、化疗耐药、肥胖相关蛋白、去甲基酶、甲基转移酶
6	11	1	2017年	细胞凋亡、细胞增殖、YTH结构域n-6甲基腺嘌呤RNA结合蛋白2(YTHDF2)、HeLa/SiHa细胞、miRNA、剪切加工
7	10	0.895	2018年	氧化应激、帕金森病、RNA甲基化、心肌肥厚、CAMK2δ、可变剪接、转录后修饰、m6A甲基化

表4 Top8 英文文献关键词聚类表

Tab. 4 Top 8 clusters detail on English literatures

聚类号	文献量/篇	轮廓值	中间年份/年	标签词
0	48	0.862	2018	m6A modification, neuroblastoma susceptibility, 5 methylcytosine, depend, m6A RNA, RNA modification, non-coding RNA, DNA methylation, histone modification, colorectal cancer
1	45	0.889	2017	binding, m(6)A RNA, nuclear RNA, gene, protein, midline switch, cros, receptor, molecular chaperone
2	31	0.955	2018	methylation, messenger RNA, m(6)A RNA, translation, nuclear RNA, identification, expression, fertilization, infertility
3	30	0.867	2017	detection approaches, cancer progression, clinical application, pathological processes, recognition, molecular basis, model, structural basis
4	29	0.908	2018	complex, identification, gastric cancer, cancer genome, prognostic model, endometrial carcinoma
5	29	0.777	2018	methylation, resource, clip seq, starbase, biology, metabolism, gene expression, role
6	27	0.922	2017	network analysis, random walk, 5 methylcytosine, diagnostic signature
7	26	0.942	2018	diagnostic signature, cutaneous melanoma, drug sensitivity, cancer genome atlas, m6A regulators, gene expression omnibus, stomach adenocarcinoma, cutaneous melanoma

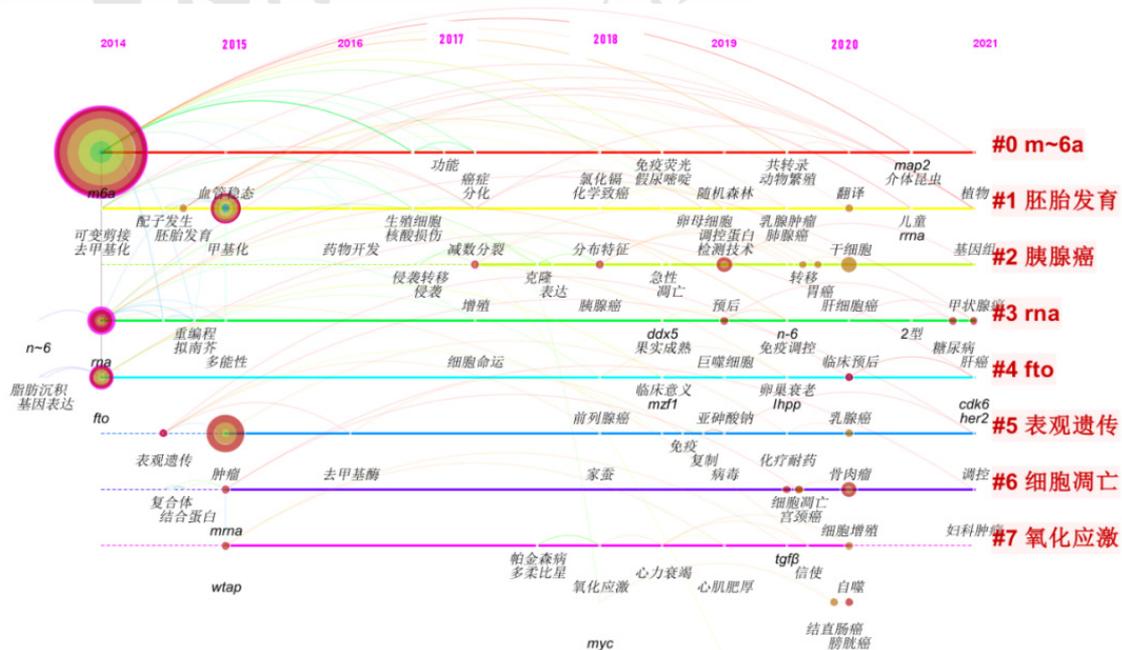


图6 中文关键词时间线视图

Fig. 6 Timeline view of keywords in Chinese literature

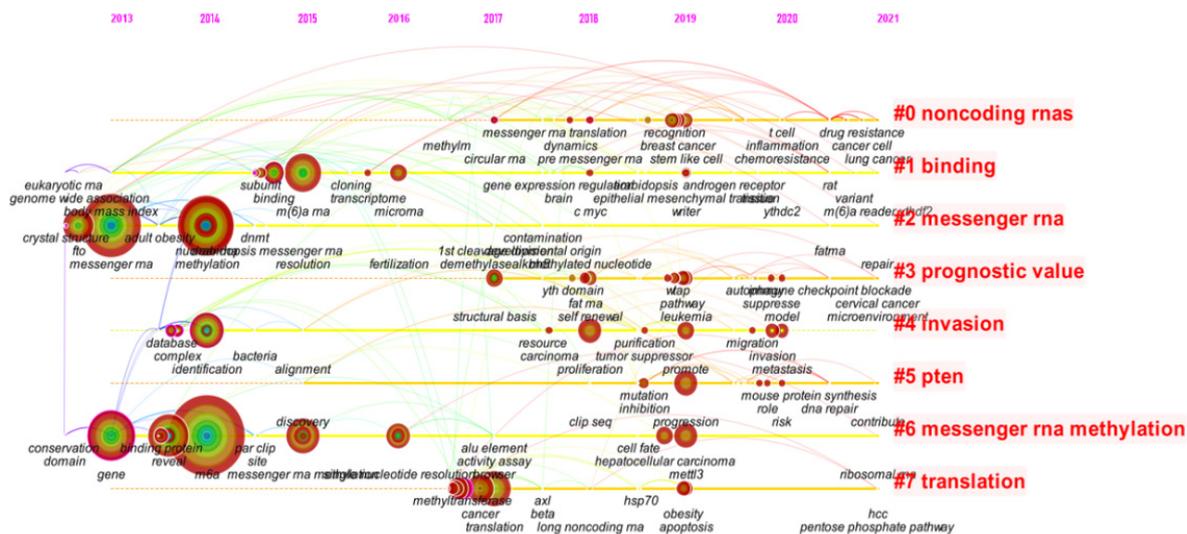


图 7 英文关键词时间线视图
Fig. 7 Timeline view of keywords in English literature

FTO; 英文文献 m6A、messenger RNA、expression、methylation、nuclear RNA、gene。中期(2015—2018 年), 关键词数量及内容并未发生明显变化, 说明这几年 m6A 甲基化研究正处于平稳发展阶段。从 2018 年开始, 中文、英文关键词急剧增多, 尤其是在疾病诊疗方面的研究, 这与当年发文量剧增相呼应; 另外, 对比该年出现的中文、英文关键词数量及关注度(通过频次和中介中心性判断)分析发现, 英文文献已形成多个热点关键词, 且关注度较高、而中文文献则呈现出关注度不高, 热点不够新颖的特点。根据时间线视图的演变过程

可见, m6A 甲基化研究已经从早期的宽泛领域逐步细化到某一个方向。

2.3.4 关键词突现分析 运用 CiteSpace 软件生成 2013—2021 年的突现词图谱^[14], 见图 8。其中, Begin 表示突现开始的时间, End 表示突现结束的时间, Strength 表示突现强度, 其数值越大, 说明突现的强度越大。

由关键词突现分析图谱可知, 根据预先设置的参数, 得到 15 个中文文献突现关键词和 15 个英文文献突现关键词。中文文献在 2013—2021 年研究趋势大致可分为 2 个阶段: 2014—2018 年,

A	Keywords	Year	Strength	Begin	End	2013—2021	B	Keywords	Year	Strength	Begin	End	2013—2021
	去甲基化	2013	1.62	2014	2017			crystal structure	2013	3.12	2013	2018	
	甲基化	2013	1.97	2015	2016			reveal	2013	7.08	2014	2017	
	结合蛋白	2013	1.89	2015	2018			identification	2013	5.59	2014	2017	
	mRNA	2013	1.48	2015	2016			binding protein	2013	4.04	2014	2018	
	多能性	2013	1.41	2015	2018			FTO gene	2013	2.92	2014	2018	
	剪切加工	2013	1.29	2015	2015			database	2013	2.53	2014	2016	
	复合体	2013	1.29	2015	2015			embryonic stem cell	2013	3.7	2015	2017	
	重编程	2013	1.25	2015	2016			site	2013	3.25	2015	2016	
	表达	2013	1.21	2018	2018			single nucleotide resolution	2013	4.1	2016	2019	
	恶性肿瘤	2013	1.2	2019	2021			nuclear RNA	2013	3.77	2017	2018	
	肝细胞癌	2013	3.43	2020	2021			structural basis	2013	3.1	2017	2019	
	胃癌	2013	1.89	2020	2021			messenger rna methylation	2013	2.67	2017	2019	
	干细胞	2013	1.89	2020	2021			YTH domain	2013	3.85	2018	2019	
	自噬	2013	1.51	2020	2021			demethylase	2013	3.26	2018	2019	
	结直肠癌	2013	1.51	2020	2021			stem	2013	3.82	2019	2019	

图 8 中文(A)和英文(B)关键词前 15 个突现词
Fig. 8 Top 15 keywords with strongest citation bursts in Chinese(A) and English(B) literature

以去甲基化、甲基化、结合蛋白研究为主；2018—2021年，以恶性肿瘤、肝细胞癌研究为主。英文文献也可分为2个阶段：2013—2017年，以 crystal structure(晶体结构)、binding protein(结合蛋白)、*FTO* gene(*FTO* 基因)研究为主；2017—2019年，以 single nucleotide resolution(单核苷酸分辨率)研究为主。其中，2018年之后，中文以及英文文献都突现了新的关键词，这与前面的关键词时间线视图的结果一致，但是两者突现的关键词不相同，中文文献突现的关键词为恶性肿瘤、肝细胞癌、胃癌、干细胞、自噬、结直肠癌；英文文献突现的关键词为 YTH domain(YTH 域)、demethylase(去甲基化酶)、stem(干)，说明中英文两大阵营的研究热点不相同，可能成为中英文作者之间难以建立合作关系的原因。

综合分析以上结果，发现2013—2021年对 m6A 甲基化研究进程：首先发现编码以及非编码 RNA 上都会发生 m6A 甲基化修饰过程，例如 mRNA 上的甲基化修饰会影响其剪接、编辑、降解、转运、翻译等功能；随着检测和生物信息技术迅猛发展，m6A 甲基化多种调控蛋白不断被发现，研究学者开始深入探讨 m6A 甲基化与疾病发生之间的关联性。

3 讨论

本研究以2013—2021年 CNKI 收录的438篇中文文献和 WOS 收录的897篇英文文献为研究对象，借助 CiteSpace 软件对作者、机构、关键词等进行可视化分析，绘制知识网络图谱，揭示了 m6A 甲基化的研究现状及发展动态。

3.1 研究现状

发文趋势显示，无论是中文还是英文文献，m6A 甲基化研究相关论文发表数量总体上呈现逐年增长的趋势，尤其是近几年的发文量呈急剧上升，提示研究者对 m6A 甲基化领域研究的关注度逐渐增高，预测未来 m6A 甲基化发文量仍保持增长的态势。发文期刊的指标统计显示，高水平的 m6A 甲基化文章大多数发表在外文期刊上，且这些期刊的影响因子以及 H 指数都比较高。机构发文分布图显示，中文文献发文量高的机构主要集中在中国科学院北京基因组研究所、四川大学华西公共卫生学院、大理大学公共卫生学院等；英文文献主要集中在南京医科大学、浙江大学、中山大学等机构。作者合作共现网络图谱显示，m6A

甲基化研究的作者主要以中国人为主，形成中文、英文研究相对独立的两大阵营，最具权威的核心作者合作团队尚未形成。推测加强研究学者及研究机构之间的学术交流与合作，可能是推动 m6A 甲基化研究的一个突破点。

3.2 研究热点及趋势

关键词是对文章研究内容的高度概括和浓缩，高频关键词通常反映着某研究领域的热点问题和前沿趋势^[15]。关键词突现分析是追踪研究热点演变的有效途径。本研究结合关键词共现、聚类及突现分析来揭示 m6A 甲基化研究热点和趋势。

关键词分析显示，m6A 甲基化领域研究方向主要包括以下3个方面：m6A 甲基化检测技术、m6A 甲基化调控机制及药物研究发现、m6A 甲基化预后风险模型的建立研究。其中，恶性肿瘤、肝细胞癌、胃癌、结直肠癌等疾病成为目前 m6A 甲基化研究持续不减的热点，提示未来发展趋势是重大疾病 m6A 甲基化研究。

3.2.1 m6A 甲基化检测技术 m6A 甲基化新型检测技术的出现，实现了对 m6A 甲基化进行整体水平、高通量测序和对待测基因特定片段或位点的定量检测。通过开发新型高通量检测及单基因 RNA 甲基化编辑技术，对特定片段的 m6A 甲基化水平进行检测，可为精准诊疗肿瘤新标志物提供新的思路。

3.2.1.1 m6A 甲基化整体水平检测技术 常用的 m6A 甲基化整体水平检测技术包括3种：LC-MS/MS^[16]、Dot blotting 及比色法。LC-MS/MS 获得 RNA 消化后的分子和碎片离子峰，能实现对碱基稳定性和定量分析，但操作繁琐，对设备要求高^[17]；Dot blotting 是将不同稀释浓度的 RNA 热变性至尼龙薄膜交联，经抗 m6A 抗体、二抗体孵育后曝光显影，通过斑点大小判断 m6A 含量，该法操作简单，但只能对 m6A 进行定性或半定量检测；相比于前2种技术，比色法操作简单、灵敏度高，也是常用技术。

3.2.1.2 高通量测序技术 m6A 甲基化水平的高通量测序技术主要有甲基化 RNA 免疫共沉淀结合高通量测序(MeRIP-Seq)^[18]、m6A 单碱基分辨率紫外交联沉淀结合高通量测序(miCLIP-seq)^[19]等。MeRIP-seq 是近几年发展的 m6A 免疫沉淀技术，该技术仅能鉴定 m6A 高甲基化区域，但不能做到定量和单碱基 m6A 甲基化水平分析。miCLIP-seq

是在特异抗体识别 m6A 位点后,通过紫外线交联对 RNA 进行反转录,研究全转录组 RNA 结合位点图谱,该方法可以鉴定到单碱基甲基化水平^[20]。

3.2.1.3 基因特定片段或位点的 m6A 甲基化水平检测技术 此类检测技术包括甲基化 RNA 共沉淀结合 qPCR(MeRIP-qPCR)^[21]、MazF-qPCR^[22]、DART-seq^[23]等技术,它们可以定量检测待测基因的特定片段或位点的 m6A 甲基化水平。MeRIP-qPCR 是基于 MeRIP-Seq 原理,能检测 150 bp 左右的 RNA 片段,是目前 m6A 甲基化研究领域最常用的检测技术。MazF-qPCR 是近几年新出现的 m6A 检测技术,基于单碱基分辨率芯片的原理对 MazF 酶切片段进行荧光定量 PCR 检测,可实现对包含 m6A 位点的 RNA 片段进行检测。

3.2.2 m6A 甲基化调控机制以及靶向药物 近年来, m6A 甲基化研究主要围绕着甲基化转移酶(Writers)、去甲基化酶(Erasers)和甲基化阅读蛋白(Readers)这三大类展开。其中甲基化转移酶能促进 RNA 中 m6A 甲基化修饰,主要包括甲基转移酶样蛋白 3(METTL3)、甲基转移酶样蛋白 14(METTL14)和肾母细胞瘤 1-相关蛋白(WTAP),还有 m6A 相关复合物及甲基转移酶样蛋白 16(METTL16)^[24-26]。METTL3-METTL14 为稳定的异二聚体核心复合物,可诱导哺乳动物核 RNA 上的 m6A 沉积^[27], WTAP 与 METTL3-METTL14 二聚体相互作用,并定位于核小斑,影响甲基化效率,参与 mRNA 剪切^[28]。m6A 相关复合物包括 RNA 结合基序蛋白 15(RBPM15)、RBM15B、病毒样 m6A 甲基转移酶相关蛋白(VIRMA, 又称为 KIAA1429)等。其中, KIAA1429 作为候选的甲基转移酶复合体的新亚基,是整个甲基化进程所必须的^[29]。METTL16 是最近提出的独立 RNA 甲基转移酶,可与 U6 snRNA、非编码 RNA(ncRNAs)、长非编码 RNA(lncRNAs)以及前体 mRNA(pre-mRNAs)结合,在调节甲基供体 S-腺苷基甲硫氨酸(SAM)细胞内稳态和 mRNA 剪切过程中发挥重要作用^[30-31]。

去甲基化酶可以去除 RNA 中的 m6A 甲基化基团,包括 FTO 和 ALKBH5 2 种,两者均属于 AlkB 家族蛋白,FTO 可影响剪切因子 SRSF2 的 RNA 结合能力,进而调控 pre-mRNA 的剪切加工过程,ALKBH5 以 RNase A 敏感的方式与核小斑共定位,影响新生 mRNA 的合成和剪切效率^[32-33]。

甲基化阅读蛋白能够与 RNA 中的 m6A 甲基化位点结合进而发挥特定作用,包括含 YTH 结构域的 YTH 结构域蛋白 1-2(YTHDC1-2)、RNA 结合蛋白 1-3(YTHDF1-3)^[34]。YTHDC1 结合 m6A 修饰的基因后影响其剪接, YTHDF1 主要影响 m6A 修饰基因的翻译, YTHDF2 主要影响 m6A 修饰基因的降解。

而从关键词突现分析可知,近几年来,恶性肿瘤、肝细胞癌、胃癌、干细胞癌、自噬、结肠直肠癌等疾病的发生与 m6A 甲基化的三大调控蛋白表达相关。陆瑛等^[35]通过数据分析、Real-time PCR、Western blotting、sh-EGFP、sh-ALKBH5 质粒转染、Transwell 实验、细胞划痕实验等对人胃癌细胞进行研究,发现 ALKBH5 在胃癌组织中可能是一个抑癌基因,与胃癌细胞的迁移和侵袭能力负相关。徐岩岩^[36]发现 YTHDC2 通过 p38MAPK 信号通路促进结肠癌细胞的凋亡,并在其下游通过外源性死亡受体激活通路和内源性线粒体凋亡相关通路共同发挥作用。倪泽桂^[37]首次在体内及体外发现 m6A 甲基化修饰的上游调控信号及 JNK 抑制剂在治疗膀胱癌中的作用, JNK 信号的下调可以抑制膀胱癌中的免疫逃逸能力,该研究提示了一种膀胱癌治疗的全新疗法。马金召^[38]对 m6A 的催化基因 *METTL14* 在肝癌发生中的作用及机制进行研究,发现肝癌中 m6A 修饰呈现下调趋势, *METTL14* 是肝癌中 m6A 下调的主要因子, *METTL14* 依赖的 m6A 修饰可以通过 DGCR8 调控 miR-126 的成熟过程,进而调控肝癌的转移过程,构建的 METTL14-m6A-miRNA 通路可以作为肝癌预防的标志分子并作为潜在的药物作用靶点。由此可以看到, m6A 甲基化参与了人类复杂疾病的发生过程,尤其在肿瘤的发生发展中扮演着重要的角色。

因此,研究人员正致力于靶向 m6A 抗癌药物研究。Zhang 等^[39]研究发现,甜菜碱作为一种甲基供体,能促进去甲基化酶 FTO 的表达,从而阻断甜菜碱调节肝脏脂质代谢和线粒体含量的能力。Gan 等^[40]研究发现,白藜芦醇和姜黄素增加了肠道抗氧化能力和紧密连接蛋白的 mRNA 表达,降低 m6A 的含量,从而提高生长性能和增强肠道黏膜的完整性。

3.2.3 m6A 甲基化预后风险模型的建立研究 风险预测模型可以根据模型中预测变量的值来评估

预测个体出现某一疾病或结局的概率。在诊断、治疗、辅助预测疾病严重程度分级方面,这些模型可以用来指导临床医师做出决策。预后风险模型的建立可以分为7个步骤:第1步,确定临床问题和预测模型类型;第2步,从相关数据库获取基因表达谱,包括TCGA数据库GEO数据库、ICGC数据库等,筛选得到相关基因后,通过Pearson、GSEA、GO、KEGG、PPI等相关分析进行数据探索,得到可视化图谱;第3步,筛选风险模型的构建和变量;第4步,验证风险预测模型性能;第5步,验证风险模型的临床效果;第6步,展示和报告风险模型;第7步,评估预后模型。

王进等^[41]使用单因素Cox比例风险回归分析方法筛选预后相关m6A调控因子并利用LASSO算法建立了与肝癌患者临床病理特征及预后密切相关的风险预测模型,有利于指导肝癌的临床治疗。吴洪渊等^[42]研究发现,m6A甲基化调控基因*IGF2BP2*、*FTO*、*IGF2BP1*、*RBM15*可以构建预测模型从而预测不同的临床亚群患者的OS。古嘉基等^[43]成功构建卵巢癌m6A甲基化基因预后风险评估模型且该模型具备一定的预测效能。王文龙等^[44]研究发现在甲状腺癌患者中存在差异表达的m6A甲基化调控因子,基于甲状腺癌中关键m6A甲基化调控因子所构建的预后风险模型具有较好的预测能力,为临床决策提供一定的依据。Yu等^[45]基于相关数据库筛选和分析,筛选出7个与m6A相关的自噬基因,构建预后模型,*CASP4*、*CDKN1A*、*DLC1*、*ITGB1*、*PINK1*、*TP63*、*EIF4EBP1*这7个m6A相关自噬基因的预后模型对肺鳞癌具有一定的预测价值,预测其可能在临床实践中作为自噬相关的治疗靶点。Wu等^[46]发现m6A甲基化调节因子与宫颈鳞状细胞癌的临床特征密切相关,所选择的6种m6A甲基化调节因子(*YTHDC2*、*YTHDC1*、*ALKBH5*、*ZC3H13*、*RBMX*、*YTHDF1*)可能有助于子宫颈鳞状细胞癌患者的个体化治疗。

十年来,m6A甲基化研究正处于高速发展时期,大量m6A甲基化研究成果不断被报道。本研究基于CiteSpace对m6A甲基化的相关文献进行可视化分析,进一步分析、归纳了2013—2021年m6A甲基化的主要热点、研究内容以及研究趋势。目前,研究内容主要集中在检测技术、调控机制及靶向药物、预后风险模型等方面,未来m6A甲基化在恶性肿瘤、肝细胞癌、胃癌、结直肠癌等

疾病领域将得到广泛的研究。通过本研究分析,可通过4种途径开展m6A甲基化的研究工作:①加强各大机构、作者之间的学术交流,共同探讨,促进科研合作,构建核心稳定的团队,努力形成跨团体、跨机构、跨地域甚至跨国合作局面,以获取更具开创性的研究成果;②进行m6A甲基化测序技术的研究,开发更具有优势的检测技术,以降低费用,提高准确度;③进行m6A甲基化对重大疾病的调控机制的研究;④筛选靶向m6A甲基化的抑制剂和激活剂。

REFERENCES

- [1] DESROSIERS R, FRIDERICI K, ROTTMAN F. Identification of methylated nucleosides in messenger RNA from Novikoff hepatoma cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1974, 71(10): 3971-3975.
- [2] SUN W W, JIA H J, JING Z Z, et al. Research advances in the role of methylation in latent viral infections[J]. Chin J Virol(病毒学报), 2021, 37(3): 764-770.
- [3] WANG T Y, KONG S, TAO M, et al. The potential role of RNA N6-methyladenosine in cancer progression[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 88.
- [4] ZHOU Z J, LV J C, YU H, et al. Mechanism of RNA modification N6-methyladenosine in human cancer[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 104.
- [5] MA S, CHEN C, JI X, et al. The interplay between m6A RNA methylation and noncoding RNA in cancer[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 121.
- [6] LI J, CHEN C M. CiteSpace: text mining and visualization in scientific literature[M]. Beijing: Capital University of Economics & Business Press, 2016.
- [7] ZHU S M, QIN S N, QIN M, et al. Bibliometric analysis of literatures on quality marker of Chinese medicine at domestic and abroad from 2016 to 2021 based on CiteSpace[J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2021, 52(9): 2575-2588.
- [8] XU Z Y, DONG Z Q. Research trend of worldwide lung cancer during recent 40 years based on bibliometric analysis[J]. Sci Technol Rev(科技导报), 2019, 37(22): 113-125.
- [9] QIN Y, TIAN Y X. Visualization analysis on diagnostic criteria research of blood stasis syndrome based on CiteSpace[J]. Mod Tradit Chin Med Mater Med World Sci Technol(世界科学技术-中医药现代化), 2015, 17(12): 2656-2665.
- [10] 苏飞, 应蓉蓉, 曾佳苗. 可持续生计研究热点与前沿的可视化分析[J]. 生态学报, 2016, 36(7): 2091-2101.
- [11] ZONG S P. Evaluation of core authors based on Price law and the comprehensive index method: A case study of Chinese Journal of Scientific and Technical Periodicals[J]. Chin J Sci Tech Period(中国科技期刊研究), 2016, 27(12): 1310-1314.
- [12] ZHANG Q, MA F C. On paradigm of research knowledge management: A bibliometric analysis[J]. J Manag Sci China(管理科学学报), 2007, 10(6): 65-75.
- [13] CHEN Y, CHEN C M, HU Z G. Principles and applications of analyzing a citation space[M]. Beijing: Science Press, 2014.
- [14] ZHU J Q, MAO J L, LI C C, et al. Review and prospect on

- healthcare policies in China: A visualized analysis on CSSCI literatures[J]. *Chin J Public Heal(中国公共卫生)*, 2019, 35(12): 1728-1730.
- [15] CHEN C M. CiteSpace II: Detecting and visualizing emerging trends and transient patterns in scientific literature[J]. *J Am Soc Inf Sci Technol*, 2006, 57(3): 359-377.
- [16] ZHAO S S, LU J Y, CHEN Y X, et al. Exploration of the potential roles of m6A regulators in the uterus in pregnancy and infertility[J]. *J Reprod Immunol*, 2021(146): 103341.
- [17] ZOU J H, HUANG Y N, JIANG Q Y. RNA m⁶A methylation modification and its biological function[J]. *China Animal Husb Vet Med(中国畜牧兽医)*, 2021, 48(4): 1196-1203.
- [18] MENG J, LU Z L, LIU H, et al. A protocol for RNA methylation differential analysis with MeRIP-Seq data and exomePeak R/Bioconductor package[J]. *Methods*, 2014, 69(3): 274-281.
- [19] ZHANG Y Q, HAMADA M. DeepM6ASeq: prediction and characterization of m6A-containing sequences using deep learning[J]. *BMC Bioinformatics*, 2018, 19(Suppl 19): 524.
- [20] GROZHIK A V, LINDER B, OLARERIN-GEORGE A O, et al. Mapping m⁶A at individual-nucleotide resolution using crosslinking and immunoprecipitation (miCLIP)[J]. *Methods Mol Biol*, 2017(1562): 55-78.
- [21] GUO X Y, LI K, JIANG W L, et al. RNA demethylase ALKBH₅ prevents pancreatic cancer progression by posttranscriptional activation of PER1 in an m6A-YTHDF2-dependent manner[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 91.
- [22] WANG J, WANG K, LIU W, et al. m6A mRNA methylation regulates the development of gestational diabetes mellitus in Han Chinese women[J]. *Genomics*, 2021, 113(3): 1048-1056.
- [23] LINDER B, GROZHIK A V, OLARERIN-GEORGE A O, et al. Single-nucleotide-resolution mapping of m6A and m6Am throughout the transcriptome[J]. *Nat Methods*, 2015, 12(8): 767-772.
- [24] CHEN P Q, ZHOU Z W, YU H P. Progress on the role of RNA methylation in tumors[J]. *J Chin Oncol(肿瘤学杂志)*, 2021, 27(7): 572-578.
- [25] LENCE T, PAOLANTONI C, WOPPENBERG L, et al. Mechanistic insights into m6A RNA enzymes[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(3): 222-229.
- [26] PENDLETON K E, CHEN B B, LIU K Q, et al. The U6 snRNA m6A methyltransferase METTL16 regulates SAM synthetase intron retention[J]. *Cell*, 2017, 169(5): 824-835.e14.
- [27] LIU J Z, YUE Y N, HAN D L, et al. A METTL3-METTL14 complex mediates mammalian nuclear RNA N6-adenosine methylation[J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(2): 93-95.
- [28] PING X L, SUN B F, WANG L, et al. Mammalian WTAP is a regulatory subunit of the RNA N6-methyladenosine methyltransferase[J]. *Cell Res*, 2014, 24(2): 177-189.
- [29] SCHWARTZ S, MUMBACH M R, JOVANOVIĆ M, et al. Perturbation of m6A writers reveals two distinct classes of mRNA methylation at internal and 5' sites[J]. *Cell Rep*, 2014, 8(1): 284-296.
- [30] WARDA A S, KRETSCHMER J, HACKERT P, et al. Human METTL16 is a N6-methyladenosine (m6A) methyltransferase that targets pre-mRNAs and various non-coding RNAs[J]. *EMBO Rep*, 2017, 18(11): 2004-2014.
- [31] SHIMA H, MATSUMOTO M, ISHIGAMI Y, et al. S-adenosylmethionine synthesis is regulated by selective N⁶-adenosine methylation and mRNA degradation involving METTL16 and YTHDC1[J]. *Cell Rep*, 2017, 21(12): 3354-3363.
- [32] FU Y, JIA G F, PANG X Q, et al. FTO-mediated formation of N6-hydroxymethyladenosine and N6-formyladenosine in mammalian RNA[J]. *Nat Commun*, 2013(4): 1798.
- [33] ZHENG G Q, DAHL J A, NIU Y M, et al. ALKBH₅ is a mammalian RNA demethylase that impacts RNA metabolism and mouse fertility[J]. *Mol Cell*, 2013, 49(1): 18-29.
- [34] LIU Z X, LI L M, SUN H L, et al. Link between m6A modification and cancers[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2018(6): 89.
- [35] LU Y, WANG D W, HE J B, et al. Effects of ALKBH₅ on the abilities of migration and invasion in human gastric cancer cell line AGS[J]. *Chin J Cell Biol(中国细胞生物学学报)*, 2017, 39(7): 865-872.
- [36] XU Y Y. YTHDC2 promotes the apoptosis of colorectal cancer cells through the p38MAPK signaling pathway[D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2019.
- [37] NI Z G. Role and mechanism of JNK signaling in regulating the m⁶A methylation in bladder cancer[D]. Hefei: Anhui Medical University, 2021.
- [38] MA J Z. Study on the roles of RNA N6-methyladenosine modification and its catalytic gene *METTL14* in hepatocellular carcinoma[D]. Shanghai: Second Military Medical University, 2017.
- [39] ZHANG L F, QI Y L, ALUO Z E, et al. Betaine increases mitochondrial content and improves hepatic lipid metabolism[J]. *Food Funct*, 2019, 10(1): 216-223.
- [40] GAN Z D, WEI W Y, WU J M, et al. Resveratrol and curcumin improve intestinal mucosal integrity and decrease m6A RNA methylation in the intestine of weaning piglets[J]. *ACS Omega*, 2019, 4(17): 17438-17446.
- [41] WANG J, MAO D L, ZHAO X, et al. Construction of liver cancer N⁶-methyladenosine RNA methylation regulators risk prediction models and its clinical significance[J]. *J Abdom Surg(腹部外科)*, 2021, 34(6): 467-473.
- [42] WU H Y, WANG Y Y, FU Y, et al. Clinical prognosis of m6A RNA methylation-regulated genes in thyroid cancer[J]. *J Mol Imaging(分子影像学杂志)*, 2020, 43(4): 740-746.
- [43] GU J J, LIAN Y X, QIU F M. The significance of m6A genes risk model in the prognosis of ovarian cancer[J]. *Guangzhou Med J(广州医药)*, 2021, 52(3): 1-8, 17.
- [44] WANG W L, SHEN C, SUN B T, et al. Expressions of m6A methylation regulators and their prognostic value in thyroid cancer[J]. *Chin J Gen Surg(中国普通外科杂志)*, 2021, 30(8): 934-941.
- [45] YU X, LIU J, XIE R W, et al. Construction of a prognostic model for lung squamous cell carcinoma based on seven N6-methyladenosine-related autophagy genes[J]. *Math Biosci Eng*, 2021, 18(5): 6709-6723.
- [46] WU H Y, DONG H L, FU Y, et al. Expressions of m6A RNA methylation regulators and their clinical predictive value in cervical squamous cell carcinoma and endometrial adenocarcinoma[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(2): 270-278.

收稿日期: 2021-12-26
(本文责编: 蔡珊珊)