

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.07.005

消化系统疾病专题

胃癌组织中 NAT10、YTHDF1 表达与幽门螺杆菌感染的相关性及临床预后价值分析

李东惠,李晨曦,高洁,刘家宏,周中华,付艳



基金项目:首都卫生发展科研专项项目(首发 2022-2-6107)

作者单位:100048 北京,中国人民解放军总医院第四医学中心肿瘤内科(李东惠、李晨曦、高洁、刘家宏、付艳) 放射诊断科(周中华)

通信作者:付艳 E-mail: backhillboy@163.com

【摘要】目的 研究胃癌组织中 N-乙酰基转移酶 10(NAT10)、N6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1(YTHDF1)表达,分析两者与幽门螺杆菌(Hp)感染的相关性及临床预后价值。方法 选取 2020 年 4 月—2022 年 4 月中国人民解放军总医院第四医学中心肿瘤内科治疗的胃癌患者 132 例,根据是否存在 Hp 感染分为 Hp 阳性组 92 例和 Hp 阴性组 40 例。采用免疫组织化学法检测 NAT10、YTHDF1 蛋白表达;分析 Hp 阳性胃癌组织 NAT10、YTHDF1 蛋白表达和胃癌患者临床病理特征的关系;Spearman 等级相关分析 NAT10 与 YTHDF1 蛋白表达的相关性;采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析胃癌患者预后不良的影响因素。结果 NAT10、YTHDF1 蛋白阳性率比较, Hp 阳性癌组织>Hp 阴性癌组织>癌旁组织($\chi^2/P=85.881/<0.001$ 、 $90.338/<0.001$); Hp 阳性癌组织中 NAT10 与 YTHDF1 蛋白表达呈正相关($r_s/P=0.678/<0.001$); TNM 分期Ⅲ期的胃癌患者 NAT10、YTHDF1 阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期的胃癌患者($\chi^2/P=8.986/0.003$ 、 $8.772/0.003$); Hp 阳性组 NAT10、YTHDF1 蛋白阳性率均显著高于 Hp 阴性组($\chi^2/P=39.602/<0.001$ 、 $33.608/<0.001$); NAT10+YTHDF1 共阳性胃癌患者 3 年总生存率显著低于非共阳性胃癌患者(Log-Rank $\chi^2=22.470$, $P<0.001$); TNM 分期Ⅲ期、NAT10 阳性、YTHDF1 阳性是胃癌患者预后不良的独立危险因素[HR(95%CI)=1.568(1.235~1.992)、1.254(1.014~1.549)、1.244(1.012~1.529)]。结论 Hp 阳性胃癌组织中 NAT10、YTHDF1 表达上调,与 TNM 分期密切相关,是评估 Hp 阳性胃癌预后的危险因素。

【关键词】胃癌;幽门螺杆菌;N-乙酰基转移酶 10;N6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1;临床病理特征;预后

【中图分类号】R735.2

【文献标识码】A

The expression of NAT10、YTHDF1 in gastric cancer and correlation with Helicobacter pylori infection and their clinical prognostic value Li Donghui*, Li Chenxi, Gao Jie, Liu Jiahong, Zhou Zhonghua, Fu Yan. * Department of Medical Oncology, The Fourth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

Funding program: Beijing Municipal Health Development Research Special Project (2022-2-6107)

Corresponding author: Fu Yan, E-mail: backhillboy@163.com

【Abstract】Objective To study the expression of N-acetyltransferase 10 (NAT10) and YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1 (YTHDF1) in gastric cancer, and to analyze their correlation with Helicobacter pylori (Hp) infection and clinical prognostic value. Methods Clinical data of 132 gastric cancer patients treated in the Department of Oncology of the Fourth Medical Center of the Chinese People's Liberation Army General Hospital from April 2020 to April 2022 were collected. Based on the presence of Hp infection, they were divided into an Hp-positive group (92 cases) and an Hp-negative group (40 cases). Immunohistochemistry was used to detect the expression of NAT10 and YTHDF1 proteins. The relationship between NAT10 and YTHDF1 protein expression and clinicopathological characteristics in Hp-positive gastric cancer tissues was analyzed. Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression analysis were used to investigate the factors influencing poor prognosis in gastric cancer patients. Results The positive rates of NAT10 and YTHDF1 proteins in Hp-positive cancer tissues were 69.57% (64/92) and 67.39% (62/92), respectively, which were significantly higher than those in Hp-negative cancer tissues [12.50% (5/40) and 15.00% (6/40)] and adjacent normal tissues [8.70% (8/92) and 6.52% (6/92)] ($\chi^2/P=36.389/<0.001$, $30.637/<0.001$, $71.556/<0.001$, $73.152/<0.001$). There was a positive correlation between NAT10 and YTHDF1 protein expression in Hp-positive cancer tissues ($r_s/P=0.678/<0.001$). The positive rates of NAT10 and YTHDF1 in TNM stage Ⅲ Hp-positive gastric cancer tissues were significantly higher than those in TNM stage Ⅰ-Ⅱ ($\chi^2/P=8.986/0.003$,

8.772/0.003)。Among Hp-positive gastric cancer patients, the 3-year overall survival rate of the NAT10-positive group was 62.50% (40/64), while that of the NAT10-negative group was 78.57% (22/28), with no statistically significant difference between the two groups ($\text{Log-rank } \chi^2/P = 1.140/0.286$)。The 3-year overall survival rate of the YTHDF1-positive group was 61.29% (38/62), while that of the YTHDF1-negative group was 80.00% (24/30), with no statistically significant difference ($\text{Log-rank } \chi^2/P = 1.035/0.309$)。The 3-year overall survival rate of the NAT10+YTHDF1 co-positive group was 42.86% (18/42), which was significantly lower than the 88.00% (44/50) of the non-co-positive group, and the difference was statistically significant ($\text{Log-rank } \chi^2/P = 22.470/<0.001$)。NAT10 positivity, YTHDF1 positivity, and TNM stage III were independent risk factors for poor prognosis in Hp-positive gastric cancer patients (all $P < 0.05$)。Conclusion The expression of NAT10 and YTHDF1 is upregulated in Hp-positive gastric cancer tissues, which is associated with TNM stage, and they are risk factors for evaluating the prognosis of Hp-positive gastric cancer。

【Key words】 Gastric cancer; Helicobacter pylori; N-acetyltransferase 10; YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1; Clinicopathological features; Prognosis

胃癌是人类常见恶性肿瘤,全球每年新增病例 103 万例,死亡 78 万例^[1]。尽管胃癌的手术、化疗、靶向治疗等取得了一定进展,但晚期胃癌预后仍然较差^[2]。N-乙酰基转移酶 10 (N-acetyltransferase 10, NAT10) 是一种乙酰化修饰酶,能催化形成 N4-乙酰胞苷,调控 mRNA 的稳定性、翻译及细胞周期进程^[3]。研究表明,肝癌中 NAT10 高表达,能促进高迁移率族蛋白 B2 mRNA 的翻译,驱动肿瘤细胞的增殖、侵袭及转移^[4]。N6-甲基腺苷 RNA 结合蛋白 1 (YTH N6-methyladenosine RNA binding protein 1, YTHDF1) 是 m6A 阅读蛋白之一,通过识别并结合 m6A 修饰位点,增强靶 mRNA 的翻译效率^[5]。研究表明,结直肠癌中 YTHDF1 呈高表达状态,以 m6A 依赖的方式增加 GID8 mRNA 的稳定性,增强癌细胞的谷氨酰胺摄取和代谢,促进结直肠癌的恶性进展^[6]。幽门螺杆菌 (Helicobacter pylori, Hp) 感染是胃癌最重要的环境致病因素,能促进胃黏膜上皮细胞恶性转化^[7]。目前,关于 Hp 阳性胃癌中 NAT10、YTHDF1 的表达及其与临床 Hp 感染的相关性报道较少,且其对预后的评估价值尚不清楚。本研究旨在评估 NAT10、YTHDF1 对 Hp 阳性胃癌患者预后的预测价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 4 月—2022 年 4 月中国人民解放军总医院第四医学中心肿瘤内科治疗的胃癌患者 132 例,根据是否存在 Hp 感染分为 Hp 阳性组 92 例和 Hp 阴性组 40 例。Hp 阳性组:男 60 例,女 32 例,年龄 30~78 (62.56±9.06) 岁;淋巴结转移 40 例,无淋巴结转移 52 例;肿瘤直径 ≤5 cm 43 例, >5 cm 49 例;病变部位:胃底部贲门部 19 例,胃体部 21 例,幽门胃窦部 52 例;TNM 分期: I ~ II 期 44 例, III 期 48 例;分化程度:高中分化 55 例,低分化 37 例。Hp 阴性组:男 26 例,女 14 例,年龄 32~76 (61.89±8.74) 岁;淋巴结转

移 16 例,无淋巴结转移 24 例;肿瘤直径 ≤5 cm 19 例, >5 cm 21 例;病变部位:胃底部贲门部 15 例,胃体部 17 例,幽门胃窦部 8 例;TNM 分期: I ~ II 期 21 例, III 期 19 例;分化程度:高中分化 23 例,低分化 17 例。2 组临床资料比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。本研究获得医院伦理委员会审核批准 (2020KY051-KS001),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①接受根治性手术,术后组织病理学检查确诊为原发性胃癌; ②初次诊断,未接受过任何针对胃癌的术前新辅助化疗、放疗或靶向治疗; ③Hp 阳性定义为术前¹³C/¹⁴C 尿素呼气试验阳性且血清 Hp IgG 抗体阳性; ④具有完整的临床病历资料、病理报告及随访信息。(2) 排除标准: ①非原发性或特殊类型肿瘤,如肝样腺癌、绒毛膜癌等; ②术前 4 周内曾接受过根除 Hp 的治疗; ③同时患有其他活动性恶性肿瘤; ④伴有严重的心、肝、肺、肾或免疫系统疾病。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 免疫组织化学法检测 NAT10、YTHDF1 蛋白: 取 10% 中性甲醛溶液固定、石蜡包埋的胃癌组织及癌旁正常组织切片,厚度 4 μm,于 60℃ 烘烤 2 h,常规二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化,最后置于蒸馏水中,而后采用枸橼酸盐修复液 (pH 6.0) 高压热修复,滴加 3% 过氧化氢溶液室温孵育 10 min,滴加 5% 正常山羊血清,室温封闭 30 min,滴加稀释好的一抗工作液, NAT10 单克隆抗体、YTHDF1 单克隆抗体 (均购自美国 abcam 公司,货号 ab194297、ab252346,一抗稀释比 1:100), 4℃ 冰箱孵育过夜。随后滴加 HRP 标记的二抗,室温避光孵育 30 min; 滴加新鲜配制的 DAB 显色液,室温显色 5 min; 苏木素复染细胞核,经梯度脱水、二甲苯透明后,中性树胶封片。染色强度评分: 无着色 0 分,

淡黄色 1 分 ,棕黄色 2 分 ,棕褐色 3 分。在高倍镜(× 400) 下随机观察至少 5 个具有代表性的视野 ,计数至少 500 个肿瘤细胞 ,阳性细胞百分比评分: 阳性细胞数<5%记 0 分 ,阳性细胞数 5%~25%记 1 分 ,阳性细胞数 26%~50%记 2 分 ,阳性细胞数 51%~75%记 3 分 ,阳性细胞数>75%记 4 分。两者乘积 ≤2 分为阴性 ,>2 分阳性。

1.3.2 随访情况: 通过门诊复查、病历系统查询及电话访谈完成随访 ,截止日期为 2025 年 5 月 1 日。术后前 2 年每 3 个月随访 1 次 ,之后每 6 个月 1 次。总生存期为患者接受胃癌根治术当日至肿瘤相关原因死亡的时间。随访截止时仍存活、未死亡或失访的患者 ,其生存时间按截尾数据处理 ,终点事件为肿瘤相关死亡。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或构成比(%) 表示 ,组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示 ,2 组间比较采用独立样本 t 检验; Spearman 等级相关分析 NAT10 与 YTHDF1 蛋白表达的相关性; 采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析胃癌患者预后不良的影响因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 胃癌患者癌组织和癌旁组织中 NAT10、YTHDF1 蛋白表达比较 NAT10 蛋白定位于 Hp 阳性癌组织的细胞质和细胞膜 ,YTHDF1 蛋白定位于 Hp 阳性癌组织的细胞核。NAT10、YTHDF1 蛋白阳性率比较 ,Hp 阳性癌组织>Hp 阴性癌组织>癌旁组织($P<0.01$) ,见

表 1、图 1。Spearman 相关分析显示 ,Hp 阳性癌组织中 NAT10 与 YTHDF1 蛋白表达呈正相关($r_s/P=0.678/<0.001$) 。

表 1 胃癌患者癌组织和癌旁组织中 NAT10、YTHDF1 蛋白表达比较 [例(%)]

Tab.1 Comparison of NAT10 and YTHDF1 protein expression in gastric cancer tissues

组 别	例数	NAT10 蛋白阳性	YTHDF1 蛋白阳性
癌旁组织	92	8(8.70)	6(6.52)
Hp 阴性癌组织	40	5(12.50) ^a	6(15.00) ^a
Hp 阳性癌组织	92	64(69.57) ^{ab}	62(67.39) ^{ab}
χ^2 值		85.881	90.338
P 值		<0.001	<0.001

注: 与癌旁组织比较 ,^a $P<0.05$; 与 Hp 阴性癌组织比较 ,^b $P<0.05$ 。

2.2 NAT10、YTHDF1 蛋白表达在 Hp 阳性胃癌患者不同临床/病理特征中的差异比较 TNM 分期Ⅲ期的胃癌患者 NAT10、YTHDF1 阳性率高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期的胃癌患者($P<0.01$) ; 其他临床/病理特征中 2 种蛋白表达比较 ,差异无统计学意义($P>0.05$) ,见表 2。

2.3 NAT10、YTHDF1 蛋白表达对 Hp 阳性胃癌患者预后的影响 截止至随访结束 ,Hp 阳性患者 92 例中死亡 30 例 ,3 年总生存率为 68.31%(62/92) ; Hp 阴性 40 例患者中死亡 7 例 ,3 年总生存率为 82.50%(33/40) 。Hp 阳性胃癌患者中 ,NAT10 阳性组 3 年总生存率为 62.50%(40/64) ,NAT10 阴性组为 78.57%(22/

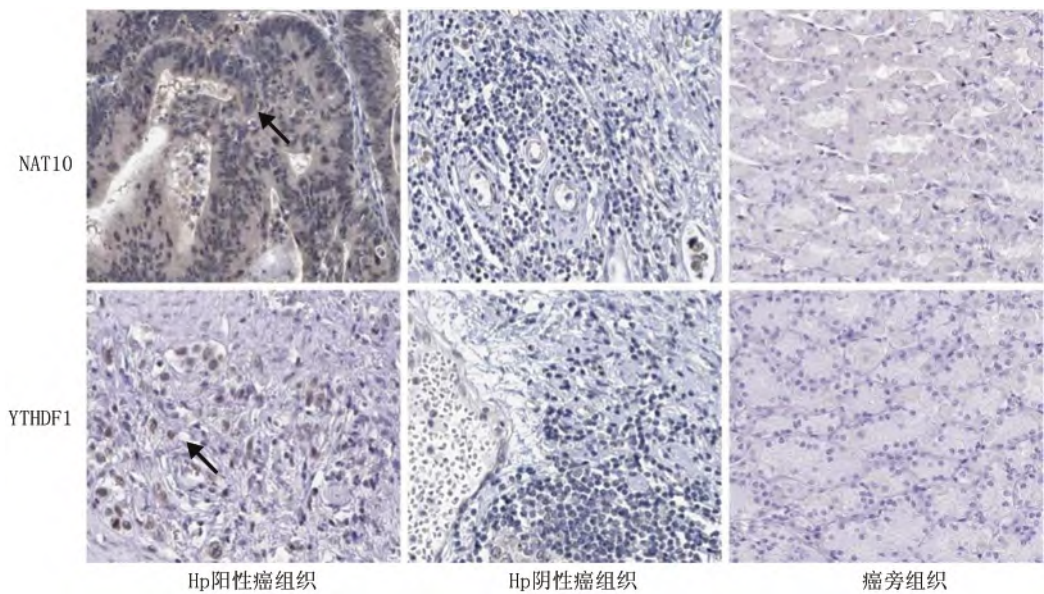


图 1 Hp 阳性、Hp 阴性胃癌组织和癌旁组织中 NAT10、YTHDF1 蛋白表达(免疫组化 , ×200)

Fig.1 Expression of NAT10 and YTHDF1 proteins in Hp positive , Hp negative gastric cancer tissues and adjacent tissues

表 2 NAT10、YTHDF1 蛋白表达在 Hp 阳性胃癌患者不同临床/病理特征中的差异比较 [例(%)]

Tab.2 Comparison of differences in NAT10 and YTHDF1 protein expression in different clinical/pathological features of Hp positive group

项 目		例数	NAT10 阳性 (n = 64)	χ^2 值	P 值	YTHDF1 阳性 (n = 62)	χ^2 值	P 值
性别	男	60	40(66.67)	0.685	0.408	38(63.33)	1.293	0.256
	女	32	24(75.00)			24(75.00)		
年龄	<60 岁	40	26(65.00)	0.697	0.404	25(62.50)	0.770	0.380
	≥60 岁	52	38(73.08)			37(71.15)		
年龄	<60 岁	40	26(65.00)	0.697	0.404	25(62.50)	0.770	0.380
	≥60 岁	52	38(73.08)			37(71.15)		
吸烟史	有	20	12(60.00)	1.104	0.293	13(65.00)	0.067	0.797
	无	72	52(72.22)			49(68.06)		
高血压史	有	22	13(59.09)	1.498	0.221	12(54.55)	2.171	0.141
	无	70	51(72.86)			50(71.43)		
病程	<3 个月	48	32(66.67)	0.398	0.528	32(66.67)	0.034	0.877
	≥3 个月	44	32(72.73)			30(68.18)		
分化程度	高中分化	55	35(63.64)	2.271	0.132	34(61.82)	1.933	0.164
	低分化	37	29(78.38)			28(75.68)		
肿瘤直径	≤5 cm	43	29(67.44)	0.172	0.678	28(65.12)	0.190	0.663
	>5 cm	49	35(71.43)			34(69.39)		
肿瘤位置	胃底贲门部	19	14(73.68)	1.017	0.601	12(63.16)	0.311	0.856
	胃体部	21	16(76.19)			15(71.43)		
	幽门胃窦部	52	34(65.38)			35(67.31)		
淋巴结转移	有	40	26(65.00)	0.697	0.404	25(62.50)	0.770	0.380
	无	52	38(73.08)			37(71.15)		
TNM 分期	I ~ II 期	44	24(54.55)	8.986	0.003	23(52.27)	8.772	0.003
	III 期	48	40(83.33)			39(81.25)		

28) 2 组比较差异无统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 1.140$, $P = 0.286$); YTHDF1 阳性组 3 年总生存率为 61.29% (38/62) ,YTHDF1 阴性组为 80.00% (24/30) ,2 组比较差异无统计学意义(Log-Rank $\chi^2 = 1.035$, $P = 0.309$); NAT10+YTHDF1 共阳性组患者 42 例 ,非共阳性组患者 50 例 ,共阳性组 3 年总生存率为 42.86% (18/42) ,显著低于非共阳性组的 88.00% (44/50) ,差异有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2 = 22.470$, $P < 0.001$) 。

2.4 多因素 Cox 回归分析 Hp 阳性胃癌患者预后不良的影响因素 以胃癌患者是否死亡为因变量(赋值: 是为“1”; 否为“0”) ,将 TNM 分期(赋值: 1 = III 期 ,0 = I ~ II 期) 、NAT10(赋值: 1 = 阳性 ,0 = 阴性) 、YTHDF1 (赋值: 1 = 阳性 ,0 = 阴性) 进行多因素 Cox 回归分析 ,结果显示: TNM 分期III期、NAT10 阳性、YTHDF1 阳性是胃癌患者预后不良的独立危险因素 ($P < 0.01$) ,见表 3。

表 3 多因素 Cox 回归分析胃癌患者预后不良的影响因素
Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of factors influencing poor prognosis in gastric cancer patients

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
TNM 分期 III 期	0.450	0.122	13.605	<0.001	1.568	1.235~1.992
NAT10 阳性	0.226	0.108	4.379	<0.001	1.254	1.014~1.549
YTHDF1 阳性	0.218	0.105	4.311	<0.001	1.244	1.012~1.529

3 讨 论
目前 ,胃癌临床预后评估主要依赖于 TNM 分期、组织学分型等传统病理学参数。然而 ,这些指标在预测个体化治疗反应、复发风险及长期生存结局方面存在局限性 ,难以全面反映肿瘤的高度异质性及其复杂的生物学行为^[8]。因此 ,挖掘新型、稳定的分子标志物以完善预后评估体系、揭示潜在治疗靶点 ,是当前胃癌转化研究的重要方向。Hp 感染可通过诱导慢性炎症反应、造成 DNA 损伤、调控宿主细胞表观遗传修饰等多种途径 ,促进胃黏膜上皮恶性转化及胃癌进展^[9]。然而 ,Hp 感染调控胃癌细胞内的表观转录组修饰 ,特别是与 NAT10、YTHDF1 表达的关系 ,目前研究尚少。
NAT10 是一种 RNA 乙酰转移酶 ,结构上包含乙酰转移酶结构域 ,能够催化 mRNA 形成 N4 乙酰胞苷修饰 ,增强 mRNA 的稳定性并促进其翻译 ,调控基因表达^[10]。研究表明 ,乳腺癌中 NAT10 高表达 ,通过稳定细胞周期依赖蛋白激酶 1 等细胞周期相关基因的 mRNA 驱动肿瘤细胞的过度增殖^[11]。本研究表明 ,NAT10 在 Hp 阳性胃癌中高表达 ,提示 NAT10 高表达与 Hp 感染状态相关。NAT10 在 Hp 阳性胃癌中表达上调的机制尚不完全明确 ,可能与转录及转录后调控

失调有关。研究表明, Hp 感染可能通过其关键毒力因子 CagA 激活下游的核因子- κ B 及信号转导和转录激活因子 3 通路, 在转录水平上调 NAT10 的表达^[12]。本研究发现 NAT10 表达与 TNM 分期相关, 提示 NAT10 参与胃癌的侵袭转移过程。分析其原因, Hp 感染诱导的慢性炎性反应微环境产生的活性氧簇, 导致基因组不稳定性增加, 上调 NAT10 的表达, NAT10 通过 ac4C 修饰稳定上皮-间质转化相关转录因子如 SNAIL 或 ZEB1 的 mRNA, 促进癌细胞上皮间质转化^[13]。近期研究提示, NAT10 通过 ac4C 修饰, 增强层粘连蛋白 β 3 mRNA 的稳定性, 激活黏着斑激酶/细胞外调节蛋白激酶通路, 降低肿瘤微环境中细胞毒性 CD8⁺T 细胞亚群比例, 介导肿瘤免疫逃逸及肿瘤进展^[14]。本研究中, NAT10 阳性的胃癌患者预后较差, 与结直肠癌研究中 NAT10 通过介导肿瘤免疫逃逸的结论相似^[3]。本研究提示 NAT10 的表达与 TNM 分期相关, NAT10 不仅增强癌细胞增殖及侵袭能力, 增加肿瘤术后复发风险, 还可能重塑肿瘤微环境, 促进肿瘤远处转移的发生, 导致患者不良预后。

YTHDF1 是 YTH 结构域家族蛋白的重要成员, 可特异性识别并结合 mRNA 上的 m6A 修饰位点, 招募真核翻译起始因子 eIF3, 促进核糖体在 m6A 修饰位点附近的募集和组装, 促进蛋白合成, 在肿瘤发生中发挥促癌基因的作用^[14]。本研究证实, YTHDF1 在 Hp 阳性胃癌组织中表达上调, 提示 Hp 感染是驱动 YTHDF1 高表达的重要环境因素。该结果与既往非 Hp 相关胃癌研究一致, 且本研究首次将其与 Hp 感染状态关联, 提示 Hp 可能通过 Wnt/ β -catenin 通路上调 YTHDF1 表达^[15]。研究发现, CagA 阳性的 Hp 菌株可通过上调 Wnt3a 激活宿主细胞内的 Wnt/ β -catenin 等关键致癌信号通路, 在转录水平上调 YTHDF1 的表达, 增强癌细胞对奥沙利铂化疗耐药性形成^[15]。本研究证实, YTHDF1 表达与晚期 TNM 分期相关, YTHDF1 促进胃癌进展的机制是其对特定致癌基因 mRNA 翻译的增强作用。研究表明, 癌细胞中 YTHDF1 的表达上调通过增强信号转导和转录激活因子 3 的翻译, 促进白介素-6、肿瘤坏死因子- α 等炎性因子的释放, 不仅有利于 Hp 的持续定植, 还能诱导免疫抑制微环境的形成, 增强肿瘤细胞的侵袭性^[16]。此外, YTHDF1 可通过识别并促进接头框 M1 mRNA 的 m6A 修饰, 增强接头框 M1 的翻译, 促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭和上皮间充质转化, 促进癌细胞的转移^[17]。

本研究发现, Hp 阳性胃癌组织中 NAT10 与 YTHDF1 的表达水平呈现正相关, 提示两者存在协同

作用机制。其机制可能是两者存在共同的上游信号通路激活, CagA 阳性的 Hp 感染能够激活胃上皮细胞中 NF- κ B 和 STAT3 通路等多条下游致癌信号通路, 不仅能上调 NAT10 的表达, 同时促进包括 YTHDF1 在内的 m6A 调控元件的转录。此外, NAT10 与 YTHDF1 可能存在功能上的协同。有研究提示, NAT10 介导的 ac4C 修饰可通过改变 RNA 二级结构, 影响邻近 m6A 位点的可及性或生成, 增强 YTHDF1 的识别与结合效率, 促进胃癌的肿瘤进展^[18]。本研究发现, 在 Hp 阳性胃癌患者中, 仅有 NAT10、YTHDF1 阳性表达患者的生存预后较差。笔者分析, NAT10 与 YTHDF1 的协同作用可能是 Hp 相关胃癌更具侵袭性的重要分子基础, 能反映肿瘤内部被激活的、强大的致癌能力。单独激活 NAT10 或 YTHDF1 通路, 可能仅能部分驱动恶性表型, 但当两者共激活时, 不仅显著增强癌细胞的侵袭和转移能力, 还能使肿瘤细胞对常规化疗产生更强的适应性抵抗, 导致患者不良预后^[19-21]。

4 结 论

综上所述, Hp 阳性胃癌组织中 NAT10、YTHDF1 表达上调, 与 TNM 分期有关, 是评估 Hp 阳性胃癌预后的危险因素。本研究仍存在局限性: 首先, 研究主要基于临床样本的相关性分析, 虽然提出了 Hp 感染影响 NAT10 与 YTHDF1 的表达假设, 但缺乏直接的分子生物学实验证据(如体外细胞模型、动物模型)来验证这一调控机制; 其次, 本研究为单中心回顾性研究, 存在选择偏倚的可能。结论需要在多中心、前瞻性的的大样本队列中得到进一步验证。未来将设计针对 NAT10 或 YTHDF1 的干预实验, 研究是否能够逆转 Hp 感染或两者共高表达所导致的恶性表型, 评估临床治疗转化的潜力。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李东惠: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 李晨曦: 研究设计, 实施研究过程, 论文撰写和修改; 高洁、刘家宏、周中华: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 付艳: 研究的协调与管理, 论文修改

参考文献

- [1] Thrift PA, El-Serag BH. Burden of gastric cancer [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18 (3): 534-542. DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.
- [2] 王静远, 刘天舒. 双免治疗及抗体药物偶联物在晚期胃癌治疗中应用进展 [J]. 中国实用外科杂志, 2024, 44 (10): 1179-1185. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.10.20.
- [3] 李达, 石三保, 张成. 结直肠癌患者癌组织 DPD 和 CSD2 及 NAT10 表达与预后的相关性 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37 (8): 797-801. DOI: 10.13507/j.issn.1674-3474.2023.

- 08.009.
- [4] Liu H , Xu L , Yue S , et al. Targeting N4-acetylcytidine suppresses hepatocellular carcinoma progression by repressing eEF2-mediated HMGB2 mRNA translation[J]. *Cancer Commun (Lond)* , 2024 ,44 (9) : 1018-1041. DOI: 10.1002/cac2.12595.
- [5] 王磊,郭继东,韩艺辉,等. HIF-1 α 诱导 m6A 阅读蛋白 YTHDF1 表达对缺氧复氧诱导的小鼠心肌细胞自噬的影响[J]. *中国老年学杂志* ,2023 ,43(14) : 3524-3529. DOI: 10.3969/j. issn. 1005-9202.2023.14.048.
- [6] Han Y , Pu Y , Liu X , et al. YTHDF1 regulates GID8-mediated glutamine metabolism to promote colorectal cancer progression in m6A-dependent manner [J]. *Cancer Lett* , 2024 ,601(9) : 2171-2186. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217186.
- [7] 贾锐亮,梁磊,李翰嵩,等. 血清 NF- κ B、PCSK9 联合幽门螺旋杆菌检测对早期胃癌的诊断价值[J]. *中国实验诊断学* ,2025 ,29 (11) : 1307-1311. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-4287.2025.11.011.
- [8] Zhang J , Zou S , Luo R , et al. Proposal of a novel stage grouping of the Eighth Edition of American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Gastric Cancer: Results from a retrospective study of 30 years clinical data from a single institute in China[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* , 2020 ,14(1) : 55-64. DOI: 10.1080/17474124.2019.1613152.
- [9] 高凯悦,李海文. 幽门螺旋杆菌与胃癌间关系的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志* ,2025 ,34(4) : 582-585. DOI: 10.3969/j. issn. 1006-5709.2025.04.021.
- [10] Xie L , Zhong X , Cao W , et al. Mechanisms of NAT10 as ac4C writer in diseases[J]. *Mol Ther Nucleic Acids* , 2023 ,32: 359-368. DOI: 10.1016/j.omtn.2023.03.023.
- [11] Wang H , Zhao B , Zhang J , et al. N4-acetylcytidine-mediated CD2BP2-DT drives YBX1 phase separation to stabilize CDK1 and promote breast cancer progression[J]. *Adv Sci (Weinh)* , 2025 ,12 (15) : e2411834. DOI: 10.1002/advs.202411834.
- [12] Lin Z , Chen Q , Zhou J , et al. Transcriptomic analysis reveals immune infiltration status and potential biomarkers of canine colorectal cancer[J]. *Vet Immunol Immunopathol* , 2023 ,262(5) : 1106-1122. DOI: 10.1016/j.vetimm.2023.110622.
- [13] Shenshen W , Yin L , Han K , et al. NAT10 accelerates pulmonary fibrosis through N4-acetylated TGF β 1-initiated epithelial-to-mesenchymal transition upon ambient fine particulate matter exposure[J]. *Environ Pollut* , 2023 ,322(6) : 1211-1229. DOI: 10.1016/j.envpol.2023.121149.
- [14] Chen E , Wang Q , Wang L , et al. NAT10 regulates tumor progression and immune microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma via the N4-acetylated LAMB3-mediated FAK/ERK pathway[J]. *Cancer Commun (Lond)* , 2025 ,45(9) : 1162-1187. DOI: 10.1002/cac2.70045.
- [15] Bai X , Huang Y , Huang W , et al. Wnt3a/YTHDF1 regulated oxaliplatin-induced neuropathic pain via TNF- α /IL-18 expression in the spinal cord [J]. *Cell Mol Neurobiol* , 2023 ,43(4) : 1583-1594. DOI: 10.1007/s10571-022-01267-8.
- [16] Xiong J , He J , Zhu J , et al. Lactylation-driven METTL3-mediated RNA m(6) A modification promotes immunosuppression of tumor-infiltrating myeloid cells [J]. *Mol Cell* , 2022 ,82(9) : 1660-1677. DOI: 10.1016/j.molcel.2022.02.033.
- [17] Chen H , Yu Y , Yang M , et al. YTHDF1 promotes breast cancer progression by facilitating FOXM1 translation in an m6A-dependent manner[J]. *Cell Biosci* , 2022 ,12(1) : 19. DOI: 10.1186/s13578-022-00759-w.
- [18] Liu S , Lin C , Lin X , et al. NAT10 phase separation regulates YTHDF1 splicing to promote gastric cancer progression[J]. *Cancer Res* , 2024 ,84(19) : 3207-3222. DOI: 10.1158/0008-5472.
- [19] Wei Y , Wu Y , Zhang C , et al. The m(6) A modification in cancer: Roles , implications , and its potential in therapy[J]. *Mol Biomed* , 2025 ,6(1) : 67-84. DOI: 10.1186/s43556-025-00314-2.
- [20] 刘亚琴,邓柯,刘琦,等.胃癌细胞与肿瘤微环境信号交互机制研究进展[J].*疑难病杂志* ,2024 ,23(8) : 1011-1015 ,1024. DOI: 10.3969/j. issn. 1671-6450.2024.08.023.
- [21] Xu Z , Zhu M , Geng L , et al. Targeting NAT10 attenuates homologous recombination via destabilizing DNA: RNA hybrids and overcomes PARP inhibitor resistance in cancers[J]. *Drug Resist Updat* , 2025 ,81(7) : 1012-1021. DOI: 10.1016/j.drug.2025.101241.

(收稿日期: 2026-03-05)

(上接 793 页)

- [21] He L , Cai Q , Liang X , et al. ETS2 alleviates acute-on-chronic liver failure by suppressing excessive inflammation [J]. *J Med Virol* , 2023 ,95(4) : e28710. DOI: 10.1002/jmv.28710.
- [22] Lee W , Liu X , Rosenthal SB , et al. ETS1 suppresses hepatic stellate cell activation and liver fibrosis [J]. *JCI Insight* , 2025 ,10 (24) : e195242. DOI: 10.1172/jci.insight.195242.
- [23] Zhang LY , Tan Y , Luo XJ , et al. The roles of ETS transcription factors in liver fibrosis[J]. *Hum Cell* , 2023 ,36(2) : 528-539. DOI: 10.1007/s13577-022-00848-5.
- [24] 陈庆,陈雪英,段兴元.基于血清 α 1-防御素-1、白细胞介素-6 和血小板-白蛋白-胆红素评分构建乙型肝炎病毒相关慢加急性肝衰竭患者短期预后的预测模型[J].*传染病信息* ,2025 ,38(2) : 116-122. DOI: 10.3969/j. issn. 1007-8134.2025.02.003.
- [25] 周慧敏,张懿德,沈琰.血栓弹力图最大振幅对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者短期临床结局的预测[J].*肝脏* ,2025 ,30(11) : 1529-1533. DOI: 10.3969/j. issn. 1008-1704.2025.11.020.
- [26] 陈含笑.国内不同预后评分模型对 HBV 相关慢加急性肝衰竭患者的预测价值[D].南宁:广西中医药大学,2023.
- [27] 陈雨琪,李春燕,汤善宏. Δ 总胆红素-甲胎蛋白评分模型对 HBV 相关慢加急性肝衰竭短期预后的预测价值[J].*临床肝胆病杂志* ,2024 ,40(12) : 2399-2405. DOI: 10.12449/JCH241209.

(收稿日期: 2026-01-26)