

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research髓母细胞瘤患儿脑脊液 METTL3 表达与
预后的相关性研究Expression of METTL3 in cerebrospinal fluids of pediatric patients with
medulloblastoma and its correlation with prognosis刘思涵^{1,2}, 李 苗^{1,3}, 王淑梅¹

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 药学部, 北京 100038; 2. 首都医科大学药学院 临床药系, 北京 100069; 3. 首都医科大学附属北京世纪坛医院 儿科, 北京 100038)

LIU Si-han^{1,2}, LI Miao^{1,3},
WANG Shu-mei¹

(1. Department of Pharmacy, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. Department of Pediatrics, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目
(No. 81872926); 首都医科大学附属
北京世纪坛医院院基金资助项目
(No. 2023-c01)

作者简介: 刘思涵(2000-)女, 硕士研究生, 从事
临床药学相关的研究

通信作者: 王淑梅, 主任药师, 硕士生导师
Tel: (010)63926368

E-mail: wangshumei1980@126.com

摘要:目的 考察甲基转移酶样 3 (METTL3) 在髓母细胞瘤 (MB) 患儿脑脊液中的表达及其与预后的相关性。方法 收集 MB 患儿脑脊液, 应用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 检测 METTL3 蛋白浓度, 分析其与临床病理特征相关性; 采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Cox 比例风险回归分析 METTL3 的预后意义; 采用生物信息学分析 METTL3 与 MB 患儿常用化疗药物敏感性的关系, 以及 METTL3 在脑瘤中的功能富集。结果 Ki-67 指数是与脑脊液 METTL3 表达显著相关的唯一影响因素 ($P < 0.05$), METTL3 高表达组的无进展生存期 (PFS) 显著优于低表达组 ($HR = 0.376, 95\% CI: 0.133 \sim 1.064, P < 0.05$)。Cox 比例风险回归分析显示, METTL3 表达水平是 MB 患儿 PFS 的独立影响因素 ($P < 0.05$)。脑瘤患者 METTL3 基因表达与甲氨蝶呤、长春碱、依托泊苷半数抑制浓度 (IC_{50}) 显著负相关 ($P < 0.001$)。基因富集分析揭示 METTL3 与神经发育及 Notch 信号通路的相关性。结论 METTL3 可能成为 MB 患儿的预后标志物, 未来需要扩大样本量验证其作用, 结合体内和体外实验深入探索其分子机制。

关键词: 髓母细胞瘤; 甲基转移酶样 3; 脑脊液; 生物标志物; 预后

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2026.02.005

中图分类号: R733.3

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2026)02-0178-07

Abstract: Objective To investigate the expression of methyltransferase-like 3 (METTL3) in cerebrospinal fluids (CSF) and its correlation with the prognosis of children with medulloblastoma (MB). **Methods** Cerebrospinal fluids were collected from MB children. METTL3 protein levels were quantified using the Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) and its correlations with clinicopathological features were analyzed. The prognostic significance was evaluated via the Kaplan-Meier survival curve and Cox proportional hazards regression. Bioinformatics analysis was conducted to assess the association of METTL3 with chemotherapeutic drug sensitivities and functional enrichment of METTL3 in brain tumors. **Results** Ki-67 index was the only clinicopathological factor significantly correlated with CSF METTL3 levels ($P < 0.05$). METTL3 high expression group showed superior progression-free survival (PFS) ($HR = 0.376, 95\% CI: 0.133 - 1.064, P < 0.05$). Cox analysis identified METTL3 expression as an independent prognostic factor for PFS ($P < 0.05$). Significant negative correlations between METTL3 expression and 50% inhibitory concentrations (IC_{50}) of methotrexate/vinblastine/etoposide

($P < 0.001$). Gene enrichment revealed METTL3's involvement in neural development and Notch signaling pathways.

Conclusion METTL3 might serve as a prognostic biomarker for MB pediatric patients. Further validation with expanded cohorts and mechanistic studies (*in vivo/in vitro*) is warranted.

Key words: medulloblastoma; methyltransferase - like 3; cerebrospinal fluid; biomarker; prognosis

髓母细胞瘤(medulloblastoma, MB)是一种主要影响儿童的高度恶性脑肿瘤,其发病率在儿童脑肿瘤中居于首位,且预后不良^[1]。尽管当前的治疗手段包括手术切除、放疗和化疗等,许多患者仍面临高复发率和生存率低下的问题^[2]。因此,探索新型生物标志物及靶向治疗策略,对于优化患者生存结局与生活质量至关重要。甲基转移酶样 3(methyltransferase - like 3, METTL3)作为一种重要的核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)甲基转移酶,在多种肿瘤中发挥关键作用,调控细胞增殖、分化及耐药性等生物过程^[3]。具体而言, METTL3 通过对 RNA 进行 N⁶ - 甲基腺苷(N⁶ - methyladenosine, m⁶A)修饰,影响转录后调控,进而对肿瘤细胞的生长和存活产生核心调控作用^[4]。然而目前,关于 METTL3 在髓母细胞瘤中的表达及其功能的研究仍较为有限,尤其是其与临床特征的关系以及作为潜在治疗靶点的价值尚待深入探讨。本研究旨在探讨 METTL3 在 MB 患儿脑脊液中的表达及其与临床病理特征和预后的相关性,为该疾病的临床预后评估及个体化治疗提供重要参考,并为进一步研究髓母细胞瘤的分子机制奠定基础。

材料、对象与方法

1 病例选择

以 2019 年 6 月至 2021 年 6 月我院儿科收治的髓母细胞瘤患儿 30 例入选为研究对象。本研究经首都医科大学附属北京世纪坛医院科学研究伦理委员会批准[伦理批号: sjtkyl - lx - 2020(59)]。所有患儿监护人均签署知情同意书。

入组标准 ① 手术切除后经病理证实为 MB; ② 在我院接受规律化疗并定期复查; ③ 采集正常诊疗用的脑脊液样本。

排除标准 ① 合并其他恶性肿瘤病史者; ② 临床资料不完整者; ③ 留取标本不合格者。

2 药品、试剂与仪器

人 METTL3 酶联免疫吸附测定(enzyme - linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒,天津越腾生物技术有限公司生产。

Infinite F50 酶标仪,瑞士 Tecan 公司产品。

3 观察指标

患者资料 通过电子病历系统收集患儿的一般信息(年龄、性别)、临床信息(病理分型、分子分型、Ki - 67 指数)和预后信息(复发、转移)。METTL3 rs1061026、rs1139130 和 rs1263801 基因型信息来自既往研究数据库。

脑脊液 METTL3 水平 用 ELISA 测定患儿脑脊液 METTL3 水平。标准品孔分别加 0、5、10、20、40 和 80 ng · mL⁻¹ 标准品 50 μL, 样本孔中加入待测样本 50 μL, 标准品孔和样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶标记的检测抗体 100 μL, 用封板膜封住反应孔, 37 °C 温育 1 h。洗板 5 次后, 每孔加入显色剂 A 和 B 各 50 μL, 37 °C 避光孵育 15 min。每孔加入终止液 50 μL, 15 min 内在 450 nm 波长处测定各孔的吸光度值。通过标准曲线计算脑脊液样本中 METTL3 的表达水平。METTL3 ELISA 试剂盒的检测范围为 1.0 - 80 ng · mL⁻¹, 灵敏度(最低检测浓度) < 1.0 ng · mL⁻¹, 板内变异系数 < 10%, 板间变异系数 < 15%。设置最小分组样本数 > 25%, 最大样本数分组 < 75%, 使用 R 软件包 maxsta 计算 METTL3 的最佳截断值^[5]。

生物信息学分析 自癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据集(<https://portal.gdc.cancer.gov>)获得了 666 个脑肿瘤的 RNA 测序数据, 进行 log₂(TPM + 1) 归一化处理。根据癌症药物敏感性基因组学数据库[(genomics of drug sensitivity in cancer, GDSC), <https://www.cancerrxgene.org/>]预测了每个样本的半数抑制浓度(50% inhibitory concentration, IC₅₀)。以调整后的 $P < 0.05$ 且 log₂ > 1 或 log₂ < -1 为筛选阈值, 分析 METTL3 前 25% 高表达组和后 25% 低表达组之间的差异表达基因, 进行基因本体(gene ontology, GO)条目富集和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析, 初步探索 METTL3 的功能类别和具体作用途径, 为 METTL3 机制解析提供多维度支撑。

4 统计学处理

本研究用 Graphpad Prism 9.0 和 R 4.2.1 软件进行统计学处理。所有统计分析均基于双尾检验, 检验

水准 α 设定为 0.05。定量数据以中位数(四分位间距)[M(P25, P75)]表示,计数资料以例数或率(%)的形式呈现。用多元线性回归分析脑脊液 METTL3 表达水平的影响因素,用 Cox 回归分析 MB 患儿预后的影响因素,用 Kaplan - Meier 法绘制 MB 患儿生存曲线,通过 log - rank 检验比较脑脊液 METTL3 高、低表达组之间的生存差异,用 Spearman 法分析抗肿瘤药物 IC₅₀评分和 METTL3 基因表达的相关性。

结 果

1 纳入患儿的临床病理特征

本研究共纳入患儿 30 例,年龄 1 ~ 16 岁,中位年

龄 3 岁。其中男性 17 例(56.67%),女性 13 例(43.33%);MB 病理分型为经典型(classic medulloblastoma,CMB)14 例(46.67%),促纤维增生/结节型(desmoplastic nodular medulloblastoma,DMB)10 例(33.33%),广泛结节型(MB with extensive nodularity,MBEN)5 例(16.67%),大细胞/间变型(large cell/anaplastic,LC/A)1 例(3.33%);分子分型为 G3 型(group 3)3 例(10.00%),G4 型(group 4)6 例(20.00%),SHH 型(sonic hedgehog)14 例(46.67%),无 WNT 型(wingless),7 例(23.33%)分子分型不明;中位 Ki - 67 指数为 55%(32.5%,70.0%);METTL3 rs1061026 TT 基因型 25 例(83.33%),GT 基因型 4 例(13.33%),GG 基因型

表 1 脑脊液甲基转移酶样 3(METTL3)表达水平多元线性回归分析
Table 1 Multivariate linear regression analysis of methyltransferase - like 3 (METTL3) expression levels in cerebrospinal fluids.

Variables	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	β (95% CI)	SE	β (95% CI)	SE
Age	0.20 (- 0.84 ~ 1.25)	0.51	- 0.32 (- 2.44 ~ 1.80)	0.90
Gender				
M	Reference		Reference	
F	0.58 (- 7.17 ~ 8.32)	3.78	1.84 (- 8.63 ~ 12.31)	4.43
Tumor subtype				
CMB	Reference		Reference	
DMB	3.66 (- 4.91 ~ 12.23)	4.17	0.58 (- 11.48 ~ 12.63)	5.10
LC/A	- 4.86 (- 26.28 ~ 16.57)	10.42	5.78 (- 18.78 ~ 30.33)	10.38
MBEN	8.17 (- 2.61 ~ 18.95)	5.25	- 2.37 (- 24.79 ~ 20.05)	9.48
Molecular subtype				
G3	Reference		Reference	
G4	- 0.71 (- 14.32 ~ 12.90)	6.62	10.08 (- 7.61 ~ 27.77)	9.03
SHH	9.65 (- 2.60 ~ 21.89)	5.96	22.16 (4.77 ~ 39.55) *	8.87
NOS	1.14 (- 12.14 ~ 14.42)	6.46	10.83 (- 6.09 ~ 27.76)	8.64
Ki - 67	- 26.13 (- 43.58 ~ - 8.67) **	8.37	- 35.81 (- 62.16 ~ - 9.47) *	11.14
rs1061026 genotype				
TT	Reference		Reference	
GT + GG	8.09 (- 1.73 ~ 17.90)	4.79	- 1.29 (- 16.02 ~ 18.60)	7.32
rs1139130 genotype				
GG	Reference		Reference	
GA	0.21 (- 10.05 ~ 10.48)	5.00	- 0.62 (- 16.76 ~ 15.51)	6.83
AA	- 0.59 (- 12.17 ~ 10.99)	5.64	4.10 (- 10.13 ~ 18.34)	6.02
rs1263801 genotype				
GG	Reference		Reference	
GC	4.25 (- 4.36 ~ 12.87)	4.20	7.27 (- 3.73 ~ 18.27)	4.65
CC	8.41 (- 0.92 ~ 17.75)	4.55	2.53 (- 13.95 ~ 19.01)	6.97

CI: Confidence interval; SE: Standard error; CMB: Classic medulloblastoma; DMB: Desmoplastic nodular medulloblastoma; MBEN: Medulloblastoma with extensive nodularity,LC/A, large cell /anaplastic; G3: Group 3; G4: Group 4; SHH: Sonic hedgehog; NOS: Not otherwise specified. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

1 例 (3.33%); rs1139130 GA 基因型 16 例 (53.33%), AA 基因型 8 例 (26.67%), GG 基因型 6 例 (20.00%); rs1263801 GG 基因型 14 例 (46.67%), GC 基因型 9 例 (30.00%), CC 基因型 7 例 (23.33%)。

2 脑脊液 METTL3 表达的影响因素分析

ELISA 检测结果显示, 30 例 MB 患儿脑脊液 METTL3 的中位 (interquartile range, IQR) 表达水平为 56.86 (48.51, 64.03) ng · mL⁻¹。如表 1 单因素与多因素线性回归分析显示, Ki - 67 指数与脑脊液 METTL3 表达显著负相关 (*P* < 0.01、*P* < 0.05), 年龄、性别、肿瘤分型、分子分型、rs1061026、rs1139130 和 rs1263801 基因型对脑脊液 METTL3 表达无显著影响。

3 脑脊液 METTL3 表达与患儿预后的关系

以 54.94 ng · mL⁻¹ 为界点, 将 30 例入组患儿分为 METTL3 高表达组与低表达组, 采用 Kaplan - Meier 曲线对脑脊液 METTL3 蛋白表达情况与入组患儿的无进展生存期 (progress free survival, PFS) 进行生存分析。结果显示, METTL3 高表达组的 PFS 显著优于低表达组 (Log - rank *P* < 0.05, HR = 0.376, 95% CI:

0.133 ~ 1.064), 见图 1。Cox 比例风险模型单变量生存分析显示 METTL3 表达水平是 MB 患儿 PFS 的显著预测因子 (*P* < 0.05), 多变量生存分析显示 METTL3 表达水平是 MB 患儿 PFS 的独立影响因素 (*P* < 0.05), 见表 2。

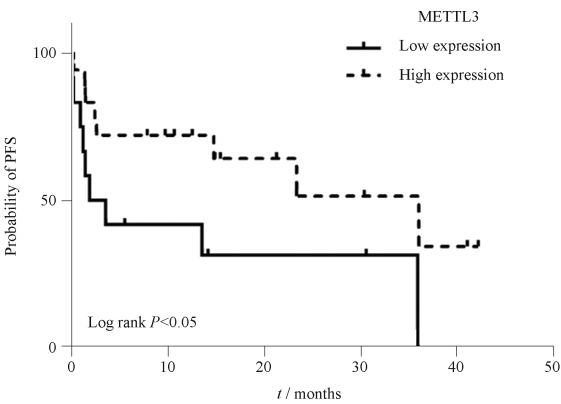


图 1 脑脊液 METTL3 表达水平与患儿预后的 Kaplan - Meier 生存曲线
Figure 1 Kaplan - Meier survival analysis by cerebrospinal fluid METTL3 expression levels in pediatric patients with medulloblastoma

表 2 脑脊液 METTL3 表达水平的 Cox 比例风险回归分析

Table 2 Cox proportional hazards regression of METTL3 expression levels in cerebrospinal fluids

Characteristics	Total (N)	Event (N)	Univariate HR (95% CI)	Multivariate HR (95% CI)
Age	30	17	1.03 (0.92 - 1.15)	1.12 (0.94 - 1.32)
Gender				
M	17	12	Reference	Reference
F	13	5	0.57 (0.20 - 1.62)	0.634 (0.20 - 2.01)
rs1061026 genotype				
TT	25	15	Reference	Reference
GT + GG	5	2	0.42 (0.09 - 1.86)	0.39 (0.04 - 3.78)
rs1139130 genotype				
GG	6	4	Reference	Reference
GA	16	9	1.13 (0.34 - 3.72)	4.92 (0.56 - 43.25)
AA	8	4	1.33 (0.32 - 5.56)	8.91 (0.72 - 109.73)
rs1263801 genotype				
GG	14	8	Reference	Reference
GC	9	5	0.88 (0.29 - 2.69)	1.90 (0.46 - 7.76)
CC	7	4	0.63 (0.18 - 2.15)	2.33 (0.26 - 21.19)
METTL3 expression				
Low	12	9	Reference	Reference
High	18	8	0.35 (0.13 - 0.96) *	0.20 (0.05 - 0.73) *

HR: Hazard Ratio; CI: Confidence Interval; METTL3: Methyltransferase - like 3. Compared with METTL3 low expression group, * *P* < 0.05

4 METTL3 表达与化疗药物敏感性的关系

用生物信息学分析方法预测了脑瘤患者 METTL3 基因表达与常用化疗药物敏感性的关系。Spearman 相关性分析显示,脑瘤患者 METTL3 基因表达与甲氨蝶呤、长春碱、依托泊苷 IC_{50} 显著负相关($P < 0.001$),与顺铂 IC_{50} 无显著相关性,提示 METTL3 高表达者对甲氨蝶呤、长春碱、依托泊苷的敏感性较高,见图 2。

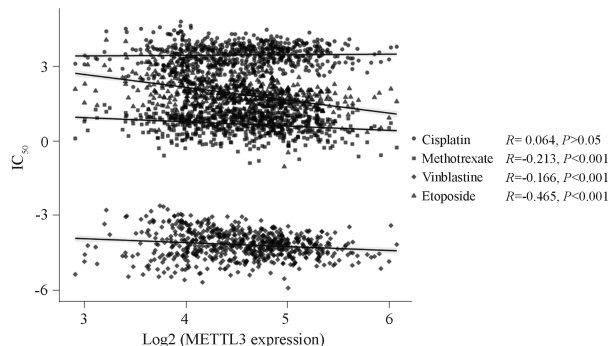


图 2 METTL3 基因表达与药物敏感性评分相关性

Figure 2 Correlation between METTL3 gene expression and drug sensitivity scores

5 METTL3 在脑肿瘤中的功能探索

采用生物信息学分析方法预测 METTL3 的功能与作用通路,筛选 TCGA 数据库脑瘤患者 METTL3 前 25% 高表达组和后 25% 低表达组之间的差异表达基因,显示 474 个上调差异表达基因,118 个下调差异表达基因。其中显著性最大的 10 个上调差异表达基因分别为前信使 RNA (message RNA, mRNA) 加工因子 39 同源物、甲基转移酶样 17、核多聚腺苷酸结合蛋白 1、短链脱氢酶/还原酶家族 39U 成员 1、凋亡染色质浓缩引导因子 1、形成素结合蛋白 4、RNA 结合基序蛋白 5、桥粒相关蛋白、解旋酶 39B 和淋巴细胞抗原 6 家族成员 G5B,显著性最大的 10 个下调差异表达基因分别为硒蛋白 M、醌氧化还原酶 1、5 号染色体开放阅读框 49、磺基转移酶 1A1、16 号染色体开放阅读框 89、乳腺和肾脏表达趋化因子、G 蛋白偶联受体 143、富含半胱氨酸的跨膜模块 1、G 蛋白信号转导调控因子 14 和硒结合蛋白 1。上调基因的 GO 条目富集分析显示,生物过程 (biological process, BP) 条目富集的主要通路为神经系统发育调节、RNA 剪接和前脑发育;细胞组分 (cellular component, CC) 条目富集的主要通路为树突细胞质、前剪接体和 U2 型前剪接体;分子功能 (molecular function, MF) 条目富集的主要通路为钠通道活性、作用于 DNA 的催化活性和作用于 DNA

的 ATP 依赖性活性。上调基因的 KEGG 通路富集分析显示,富集的通路主要为 Notch 信号通路、子宫内膜癌和乳腺癌。下调基因的 GO 条目富集分析显示,BP 条目富集的主要通路为无机化合物解毒、细胞锌离子稳态、铜离子应激反应和铜离子解毒;CC 条目富集的主要通路为细胞核、神经元细胞体、神经元棘突和树突棘突;无 MF 条目富集通路。下调基因的 KEGG 通路富集分析显示,富集的通路主要为矿物质吸收。

讨 论

MB 是一种主要发生于儿童的高度恶性脑肿瘤,约占儿童脑肿瘤的 20% ~ 30%,尽管近年来治疗方案有所改善,但由于 MB 的高度侵袭性和复发率,患者的预后仍然不理想,特别是对于一些生物标志物表达不明确的患者^[6]。MB 的生物学特征复杂,分子分型和遗传变异的多样性使得该疾病的个体化治疗和预后评估变得尤为重要^[7]。因此,深入探索 MB 的分子机制,寻找新的生物标志物和靶向治疗策略,是提高患者生存率和生活质量的关键。

MB 患儿脑脊液中 METTL3 的表达水平与其临床特征相关性分析显示,脑脊液 METTL3 的表达独立于 MB 患儿的基本特征,并且不受常见遗传多态性的影响,这意味着它可能成为一种独立的生物学标志物,有助于患者的分类和疾病监测。已有研究显示, METTL3 能够通过对人内源性逆转录病毒 H 长末端重复相关蛋白 2 基因的 m⁶A 修饰加以调节,从而推动肾细胞癌肿瘤的发生^[8]。而在肝细胞癌的情形下,倘若出现 METTL3 缺失的情况,那么这将会诱导肝细胞发生去分化以及出现异常增殖的现象,进而促进肿瘤的发生^[9]。但与上述研究结果不同,在本研究中我们发现 METTL3 的表达水平与 Ki-67 增殖指数显著负相关,提示其可能作为 MB 增殖的负调节因子,影响 MB 的生物学行为。

多数研究表明 METTL3 可以促进肿瘤的不良预后。METTL3 通过 m⁶A 依赖性方式调控微小 RNA-182 成熟从而促进前列腺癌进展^[10]。METTL3 通过调节 Sonic hedgehog 信号通路中补缀同源物 1 (patched homolog 1, PTCH1) 和神经胶质瘤相关癌基因同源物 2 (glioma-associated oncogene homolog 2, GLI2) 的 m⁶A 甲基化,促进 SHH 型 MB 进展^[11]。然而,也有部分研究报道 METTL3 高表达与改善预后相关。METTL3

可通过上调生长抑制因子家族成员 5 (inhibitor of growth family member 5, ING5) 抑制非小细胞肺癌细胞增殖^[12], METTL3 蛋白高表达与非小细胞肺癌患者较长的总生存期相关^[13], 在早期鳞状细胞宫颈癌中 METTL3 高表达组的总生存率显著优于低表达组^[14]。本研究发现脑脊液 METTL3 高表达与 MB 患儿的 PFS 显著延长相关, 提示 METTL3 可以作为 MB 的预后标志物, 未来的临床研究可以考虑将 METTL3 纳入标准的预后评估工具中, 以提高患者的生存质量和治疗效果^[15]。

既往多项研究证实了 METTL3 可影响肿瘤药物敏感性。在肝癌中, METTL3 通过对磷酸戊糖途径限速酶葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的蛋白表达起到稳定作用, 进而引发奥沙利铂耐药现象出现, 而对 METTL3 进行沉默处理, 则可以逆转这种耐药性^[16]。在乳腺癌细胞里, 当抑制 METTL3 的表达时, 能够提升其对哌柏西利的敏感程度, 这与 METTL3 所介导的 m⁶A 修饰对细胞周期蛋白 E1 的 mRNA 稳定性进行调控有关^[17]。在结直肠癌细胞中, 同样观察到当敲低 METTL3 的表达之后, 肿瘤细胞对 5-氟尿嘧啶的化疗敏感性增强^[18]。但本研究通过生物信息分析方法预测的结果相反, METTL3 表达与 MB 患儿常用化疗药物甲氨蝶呤、长春碱、依托泊苷敏感性呈显著正相关, 这不仅为 METTL3 高表达者预后较好提供解释, 还表明 METTL3 有作为 MB 治疗靶点的潜力。但以上结果仅是基于生物信息学分析, 需要在体外和体内实验中进一步验证。

此项研究借助 TCGA 数据库展开分析, 从中察觉到 METTL3 呈现高、低表达情况的两组, 在成人脑瘤方面存在着颇为显著的基因表达差异, 而这些差异所涉及的关键过程包含了 RNA 剪接以及 Notch 信号通路等等, 表明 METTL3 极有可能通过对上述关键通路的调控作用, 来参与到脑瘤的发生以及后续的发展进程当中的。特别是 RNA 剪接功能的富集, 与 METTL3 作为甲基转移酶的角色相符, 它可能在 mRNA 修饰和剪接调控中发挥重要作用^[19]。Notch 信号通路在神经系统发育和肿瘤发生中均有重要作用^[20], 进一步强调了 METTL3 在脑瘤中的潜在功能。但需明确指出, TCGA 数据与本研究存在样本类型和年龄上的异质性, 这些生物信息学结果仅为假设生成, 未来需结合儿童 MB 临床样本和功能实验, 验证 METTL3 在 MB 中的具体作用机制, 为靶向治疗提供依据。

尽管本研究揭示了 METTL3 在 MB 中的潜在作

用, 但仍存在一些局限性。首先, 研究样本量相对较小, 仅为 30 例, 这可能影响统计功效和结果的稳定性。特别是分子分型中, G3 型仅 3 例, 无 WNT 型, 这会限制研究结果在不同分子亚型中的普适性。其次, 研究主要集中在脑脊液中 METTL3 的表达, 未结合功能实验验证 METTL3 的具体分子机制。未来的研究应扩大样本量, 考虑纳入多中心的数据收集和分析, 同时结合细胞和动物模型以验证 METTL3 在 MB 中的生物学功能。

综上所述, 本研究首次系统评估了 MB 患儿脑脊液中 METTL3 的表达及其临床意义, 揭示了 METTL3 高表达与细胞增殖活性降低和 PFS 延长之间的显著相关性, 提示其在肿瘤生物学中的潜在抑制作用。此外, METTL3 的表达水平与化疗药物敏感性密切相关, 暗示其在精准医疗中的应用前景。本研究为 METTL3 作为潜在生物标志物的临床应用提供了基础数据, 未来深入探索其分子机制及在更多患者群体中的应用, 将有助于推动 MB 的诊断、预后评估及个体化治疗的进展。

参考文献:

- [1] PHI J H, CHOI S A, LIM S, *et al.* ID3 contributes to cerebrospinal fluid seeding and poor prognosis in medulloblastoma [J/OL]. *BMC Cancer*, 2013, 13: 291. 2013 - 06 - 15 [2025 - 08 - 18]. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-13-291>.
- [2] REMKE M, HIELSCHER T, KORSHUNOV A, *et al.* FSTL5 is a marker of poor prognosis in non - WNT/non - SHH medulloblastoma [J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29 (29): 3852—3861.
- [3] CHEN X, HUANG L, YANG T, *et al.* METTL3 Promotes Esophageal Squamous Cell Carcinoma Metastasis Through Enhancing GLS2 Expression [J/OL]. *Front Oncol*, 2021, 11: 667451. 2021 - 05 - 19 [2025 - 08 - 18]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.667451>.
- [4] ZHENG W, DONG X, ZHAO Y, *et al.* Multiple Functions and Mechanisms Underlying the Role of METTL3 in Human Cancers [J/OL]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1403. 2019 - 12 - 12 [2025 - 08 - 18]. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.01403>.
- [5] HOTHORN T, ZEILEIS A. Generalized maximally selected statistics [J]. *Biometrics*, 2008, 64 (4): 1263—1269.
- [6] PIZER B L, CLIFFORD S C. The potential impact of tumour biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials [J]. *Br J Neurosurg*, 2009, 23 (4): 364—375.
- [7] FIASCHETTI G, ABELA L, NONOGUCHI N, *et al.* Epigenetic silencing of miRNA - 9 is associated with HES1 oncogenic activity and poor prognosis of medulloblastoma [J]. *Br J Cancer*, 2014, 110 (3): 636—647.
- [8] ZHU D, LIU Y, CHEN J, *et al.* The methyltransferase METTL3

- promotes tumorigenesis via mediating HHLA2 mRNA m⁶A modification in human renal cell carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2022, 20 (1) : 298.
- [9] WEI T, LI J, ZHANG J, *et al.* Loss of Mettl3 enhances liver tumorigenesis by inducing hepatocyte dedifferentiation and hyperproliferation [J]. *Cell Rep*, 2023, 42 (7) : 112704.
- [10] WANG D, WANG X, HUANG B, *et al.* METTL3 promotes prostate cancer progression by regulating miR - 182 maturation in m⁶A - dependent manner [J]. *Andrologia*, 2022, 54 (7) : 1581—1591.
- [11] ZHANG Z, TENG X, ZHAO F, *et al.* METTL3 regulates m⁶A methylation of PTCH1 and GLI2 in Sonic hedgehog signaling to promote tumor progression in SHH - medulloblastoma [EB/OL]. *Cell Rep*, 2022, 41 (4) : 111530. 2022 - 10 - 25 [2025 - 08 - 18]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111530>.
- [12] 吴映彤, 张勇, 徐雷棣, 等. METTL3 通过上调 ING5 抑制非小细胞肺癌细胞增殖 [J]. 现代生物医学进展, 2022, 22 (01) : 21—26.
- [13] 赵薇, 赵有财, 丁薇, 等. METTL3 蛋白的表达水平对 NSCLC 患者 PD - 1 抑制剂疗效的预测价值 [J]. 南京医科大学学报 (自然科学版), 2021, 41 (06) : 879—884.
- [14] 王彩霞, 卢寒, 周宏, 等. METTL3 在早期鳞状细胞宫颈癌中的表达及其与临床特征和预后的关系 [J]. 武警医学, 2022, 33 (08) : 645—649.
- [15] LIU Y, PENG Y, SONG C, *et al.* Tumor - associated macrophage - derived exosomes modulate the immunotherapeutic sensitivity of SHH - medulloblastoma by targeting m⁶A - modified FOXD1 [J/OL]. *Neuro Oncol*, 2025, noaf123. 2025 - 5 - 22 [2025 - 08 - 18]. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noaf123>.
- [16] JIN X, LV Y, BIE F, *et al.* METTL3 confers oxaliplatin resistance through the activation of G6PD - enhanced pentose phosphate pathway in hepatocellular carcinoma [J]. *Cell Death Differ*, 2025, 32 (3) : 466—479.
- [17] 侯兰, 代引海, 王哲, 等. METTL3 介导的 CCNE1 m⁶A 修饰调控乳腺癌细胞对哌柏西利敏感性的研究 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32 (5) : 787—791.
- [18] KANG Q, HU X, CHEN Z, *et al.* The METTL3/TRAP1 axis as a key regulator of 5 - fluorouracil chemosensitivity in colorectal cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480 (3) : 1865—1889.
- [19] DAI Y, ZHAO S, CHEN H, *et al.* RNA methylation and breast cancer: insights into m⁶A, m⁷G and m⁵C [EB/OL]. *Mol Biol Rep*, 2024, 52 (1) : 27. 2024 - 11 - 29 [2025 - 08 - 18]. <https://doi.org/10.1007/s11033-024-10138-y>.
- [20] RIZWANI F, PATIL P, JAIN K. Unlocking glioblastoma: breakthroughs in molecular mechanisms and next - generation therapies [EB/OL]. *Med Oncol*, 2025, 42 (7) : 276. 2025 - 6 - 21 [2025 - 08 - 18]. <https://doi.org/10.1007/s12032-025-02830-1>.
- (本文编辑:崔兰卿 收稿日期 2025 - 09 - 22)

· 信息动态 ·

国家药监局关于适用《E6(R3):药物临床试验质量管理规范技术指导原则》国际人用药品注册技术协调会指导原则的公告(2025 年第 125 号)

为持续推动药品注册技术标准与国际接轨,经研究,国家药品监督管理局决定适用《E6(R3):药物临床试验质量管理规范技术指导原则》国际人用药品注册技术协调会指导原则(以下简称 E6(R3) 指导原则)。现就有关事项公告如下:

一、自 2026 年 3 月 31 日后实施的药物临床试验,均适用 E6(R3) 指导原则。

二、相关技术指导原则可在国家药品监督管理局药品审评中心网站查询。国家药品监督管理局药品审评中心负责做好本公告实施过程中的相关技术指导工作。

国家药品监督管理局药品审评中心
2025 - 12 - 22