

·生物信息学·

利用糖酵解相关 LncRNA 构建肺腺癌患者的预后模型

丁 丹,赵荣昌,丁 燕,张丹丹,蔡 建

(泰兴市人民医院肿瘤内科,江苏 泰兴 225400)

摘要:目的 利用糖酵解相关 LncRNA 构建肺腺癌患者的预后模型,帮助临床预测个体化药物疗效和疾病复发情况。方法 综合 TCGA 和 GSEA 数据库,筛选与肺腺癌中糖酵解相关 LncRNA 表达数据,利用 LASSO 和 Cox 回归分析构建预后模型,绘制受试者工作特征曲线(ROC)并加以校准,将临床病理特征和风险评分进行整合构建列线图,分析免疫细胞分布、免疫相关分子和药物敏感性的差异与风险评分的关系。结果 在 GSEA 数据库中共选取出 4 个有效糖酵解基因集(BioCarta、Hallmark、KEGG、REACTOME 和 WP),与 TCGA 数据中的 LncRNA 表达数据结合获得 1025 个与糖酵解相关的 LncRNA。差异分析获得 186 个在肿瘤组织和正常组织间差异表达的糖酵解相关 LncRNA;单因素 Cox、LASSO 回归分析获得 19 个与预后相关的 LncRNA。多因素 Cox 比例风险回归分析获得了由 12 个 LncRNA 组成的预测模型。模型 ACU 提示预测性能较好,1、3、5 年生存时间的 AUC 分别为 0.711、0.713 和 0.699,并且可将肺腺癌区分为高、低风险组,高、低风险组的总生存期(OS)比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素和多因素 Cox 分析显示,风险评分可作为预测肺腺癌生存状态的独立预后指标,并且风险评分的预测性能优于其它临床病理特征。此外,不同的性别、T、N、M 和 Stage 分期的风险评分比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。风险评分与临床病理特征构建的列线图对 1、3、5 年预后的预测能力均有提升(1、3、5 年生存时间的 AUC 分别为 0.741、0.750 和 0.715)。高、低风险组间免疫微环境比较,差异有统计学意义($P<0.05$),表现为多数免疫细胞与低风险评分呈正相关。药物敏感性分析提示丝裂霉素 C、紫杉醇、雷帕霉素、多西他赛和厄洛替尼的药物敏感性在高、低风险组间也存在区别。结论 糖酵解相关 LncRNA 构建的肺腺癌预后模型可以高效准确的预测肺腺癌患者的预后,具有一定的临床意义。

关键词:肺腺癌;糖酵解;lncRNA;预后;列线图;药物敏感性

中图分类号:R734.2

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.05.001

文章编号:1006-1959(2024)05-0001-12

Construct a Prognostic Model for Patients with Lung Adenocarcinoma by Using Glycolysis-related LncRNA

DING Dan,ZHAO Rong-chang,DING Yan,ZHANG Dan-dan,CAI Jian

(Department of Oncology,Taixing People's Hospital,Taixing 225400,Jiangsu,China)

Abstract: Objective To construct a prognostic model of lung adenocarcinoma patients by using glycolysis-related LncRNA, and to help predict the efficacy of individualized drugs and disease recurrence.**Methods** The TCGA and GSEA databases were used to screen the expression data of LncRNA related to glycolysis in lung adenocarcinoma. The prognostic model was constructed by LASSO and Cox regression analysis. The receiver operating characteristic curve (ROC) was drawn and calibrated. The clinicopathological features and risk scores were integrated to construct a nomogram. The relationship between immune cell distribution, immune-related molecules and drug sensitivity and risk score was analyzed.**Results** Four effective glycolysis gene sets (BioCarta, Hallmark, KEGG, REACTOME and WP) were selected from the GSEA database, and 1025 glycolytic-related LncRNAs were obtained by combining with the expression data of LncRNAs in the TCGA data. A total of 186 glycolytic-related LncRNAs were differentially expressed between tumor and normal tissues by differential analysis, and 19 prognostic related LncRNAs were obtained by univariate COX and LASSO regression analysis. A prediction model consisting of 12 LncRNAs was obtained by Cox proportional hazard regression analysis. The ACU value of the model suggested that the prediction performance was good, and the AUC of 1, 3 and 5 years survival time were 0.711, 0.713 and 0.699, respectively. The patients with lung adenocarcinoma could be divided into high and low risk groups, and the difference of overall survival (OS) between the two groups was statistically significant ($P<0.05$). Univariate and multivariate Cox analysis showed that risk score could be used as an independent prognostic indicator for the survival of lung adenocarcinoma, and the risk score predicted better than other clinicopathologic features. In addition, there were statistically significant differences in risk scores between genders, T, N, M, and Stage ($P<0.05$). Risk scores and histograms constructed with clinicopathological features improved prognostic ability at 1, 3, and 5 years (AUC at 1, 3, and 5 years survival time was 0.741, 0.750, and 0.715, respectively). There were statistically significant differences in immune microenvironment between the high and low risk groups, showing that most immune cells were positively correlated with the low risk score. Drug sensitivity analysis suggested that there were significant differences in drug sensitivity of mitomycin C, paclitaxel, rapamycin, docetaxel and erotinib between the two groups.**Conclusion** The prognosis model of lung adenocarcinoma constructed by glycolysis-related LncRNA can effectively and accurately predict the prognosis of patients with lung adenocarcinoma, which has certain clinical significance.

Key words: Lung adenocarcinoma; Glycolysis; lncRNA; Prognostic; Nomogram; Drug sensitivity

基金项目:2021 年泰兴市人民医院院级基金课题(编号:try2105)

作者简介:丁丹(1994-),女,江苏泰兴人,本科,护师,主要从事恶性肿瘤综合研究及护理

通讯作者:张丹丹(1992.2-),女,黑龙江富裕县人,本科,住院医师,主要从事恶性肿瘤个体化治疗研究

肺癌(lung cancer)在全球癌症相关人类死亡中占据很大比例^[1,2]。肺腺癌(lung adenocarcinoma)作为肺癌最常见的病理类型,其个体化治疗越来越受到临床医生的关注^[3]。肿瘤的发生和发展根本在于基因的改变,这就会造成即使在家庭和经济因素被去除后,同样的性别、体能状态评分、年龄和 TNM 分期的患者对治疗的反应和总生存时间并不一定会相同。因此,迫切的需要探索出有效的微观分子生物标志物来预测肺腺癌患者的治疗效果和预后。

充分了解肿瘤细胞与正常细胞在代谢和增殖方面的差异对于预测癌症患者的预后和临床治疗反应至关重要。细胞主要通过糖代谢获取能量来完成其生物活动,肺腺癌细胞也不例外。以往研究表明^[4,5],癌细胞最显著的代谢变化是 Warburg 效应的发生,表现为肿瘤细胞有氧糖酵解增加,依赖糖酵解途径产生三磷酸腺苷(ATP)。鉴于肿瘤细胞中这种独特的代谢改变,很多研究已经尝试并改进了靶向治疗模式^[6-8],并且越来越多的研究也证实使用糖酵解相关基因来建立肿瘤预后评估模型的可行性^[9-12]。此外,在对长链非编码 RNA (lncRNA)的深入研究中,发现它在多种生物过程中均发挥重要作用,例如基因表达的调节、细胞增殖、分化和凋亡^[13-16]。近年来,已经对 lncRNA 作为预后分子标志物进行了广泛的研究,发现 lncRNA 具有很强的组织特异性^[17-19],可有效用于肿瘤预测模型的构建。

肺腺癌作为严重威胁人类生命健康的一种疾

病,亟需精准治疗的实施来减少它对患者带来危害。在目前日益发展的科学技术中,已不缺乏靶向治疗和免疫治疗这些精准治疗的手段,但受益的人群需要进一步筛选。那么通过肿瘤预测模型的构建来满足可制定精准治疗方案和预测患者的生存时间的这些要求,对于肺腺癌患者具有重大意义。既往已有大量文献提示利用 lncRNA 构建的预测模型可以使得治疗更加精准化,然而 lncRNA 涉及的功能种类繁多,未详细划分种类的 lncRNA 对于肿瘤研究贡献降低,例如糖酵解的相关的 lncRNA 在肺腺癌中的作用就未能阐明。为此,本研究通过综合分析将糖酵解相关 lncRNA 以预后模型的研究方式来评估其在肺腺患者中表达水平、免疫浸润状态和预后生存的关系。

1 材料与方法

1.1 临床信息和 lncRNA 表达数据获取 在 TCGA 数据库(<https://cancergenome.nih.gov/>)的数据存储模块中选择肺腺癌患者的基因(包括 mRNA 和 lncRNA)表达数据以及临床信息数据进行下载,共获得 522 例患者的可靠数据。通过 Perl(版本 5.32.1.1)语言的运行将基因的表达数据和类别信息进行整理,同时将所有患者的性别、年龄、T 分期、N 分期、M 分期、Stage 分期及生存情况进行了提取整合(表 1)。随后再次利用 Perl 语言对配套的基因组注释文件与 mRNA 和 lncRNA 对应的类别信息编码进行比对,将 lncRNA 的表达数据单独分离出。

表 1 TCGA 数据库中肺腺癌患者的临床信息(n,%)

临床病理特征	n	占比	临床病理特征	n	占比	临床病理特征	n	占比
性别			信息不详	8	1.53	N		
男	242	46.36	T			N ₀	335	64.18
女	280	53.64	T ₁	172	32.95	N ₁	98	18.77
年龄(岁)			T ₂	281	53.83	N ₂	75	14.37
≤65	241	46.17	T ₃	47	9.00	N ₃	2	0.38
>65	262	50.19	T ₄	19	3.64	N _x	11	2.11
信息不详	19	3.64	T _x	3	0.58	信息不详	4	0.77
Stage			信息不详	1	0.19	生存状态		
Stage I	279	53.45	M			死亡	188	36.02
Stage II	124	23.76	M ₀	353	67.62	存活	334	63.98
Stage III	85	16.28	M ₁	25	4.79			
Stage IV	26	4.98	M _x	140	26.82			

1.2 筛选差异表达的糖酵解相关 lncRNA 并构建模型 在 GSEA (gene Set Enrichment Analysis) 数据库 (<http://www.broadinstitute.org/gsea/index.jsp>) 中搜索糖酵解基因集, 共获得 326 个基因。利用 R 软件 (version 4.0.5) 进行 Pearson 相关性分析, 获得与糖酵解基因相关的 lncRNA (设置的参数为 $P < 0.001$, $|\text{Correlation Coefficient}| > 0.4$)。对肿瘤组织与正常组织间糖酵解相关 lncRNA 进行差异表达分析 [设置参数为 Cut-off 标准为 $|\log_2 \text{fold change} (\log FC)| > 1.5$, $P < 0.05$; $\text{FDR} (\text{false discovery rate}) < 0.05$]。对差异表达的 lncRNA 进行单因素 Cox 回归分析, 过滤条件为 $P < 0.05$ 。然后通过 LASSO 回归和二次 Cox 回归分析构建模型。风险公式为: $\beta_{\text{lncRNA1}} \times \text{lncRNA1 的表达量} + \beta_{\text{lncRNA2}} \times \text{lncRNA2 的表达量} + \beta_{\text{lncRNA3}} \times \text{lncRNA3 的表达量} + \dots + \beta_{\text{lncRNA}_n} \times \text{lncRNA}_n \text{ 的表达量}$, 其中 β 是 Cox 分析中 coef 值。

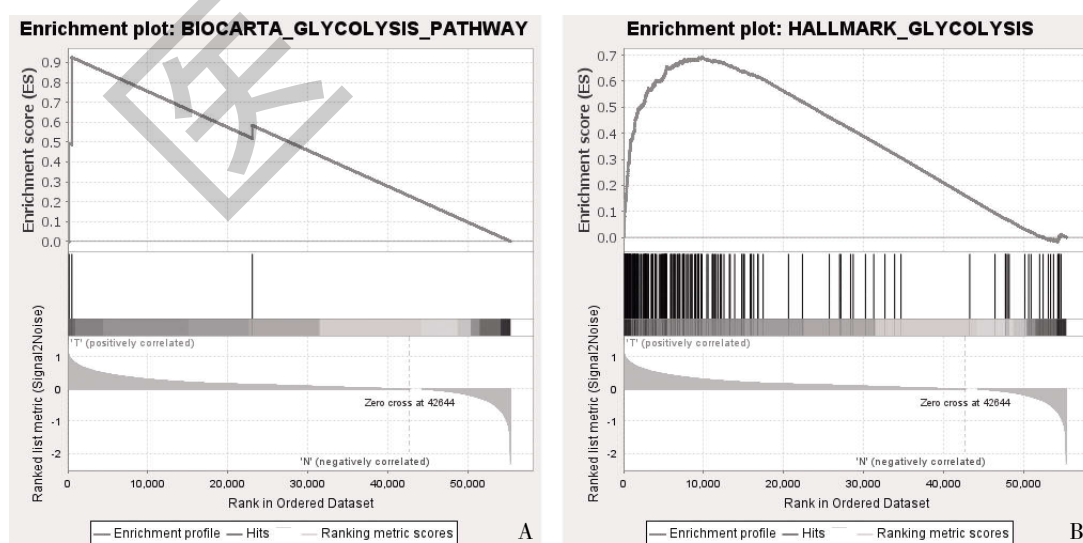
1.3 模型性能评估和列线图的构建 通过生存 ROC 软件包, 绘制 ROC 曲线来评估预后模型的准确性。利用性能表现最好的曲线下面积 (AUC) 的 Cut-off 值将胰腺癌患者重新划分为低风险组和高风险组, 并评估低风险组和高风险组之间的生存时间差异, 绘制 Kaplan-Meier 曲线。 χ^2 检验分析临床病理特征在高、低风险组间的差异, 并在带状图中显示结果, 其中 $P < 0.001 = ***$, $< 0.01 = **$, $< 0.05 = *$ 。用 Wilcoxon signed-rank 检验分析不同性别、年龄、T 分期、N 分

期、M 分期和 Stage 分期中风险评分的差异。最后将性别、年龄、Stage 分期和风险评分进行整合构建列线图。

1.4 免疫微环境和药物疗效差异性分析 为了阐明免疫微环境与风险评分的关系, 在 R 软件中利用 Wilcoxon signed rank 检验和 Spearman 相关性分析, 通过 XCELL、TIMER、QUANTISEQ、MCPcounter、EPIC、CIBERSORT 和 CIBERSORT-ABS 方法获取胰腺癌患者免疫细胞分布的差异 (设置标准: $P < 0.05$)。并比较低风险组和高风险组间免疫检查点抑制相关基因表达水平差异。最后利用 pRRophetic 程序包, 计算了常用药物的 IC_{50} (半数抑制浓度) 来评估 lncRNA 预后模型分组的胰腺癌患者的临床治疗反应差异。

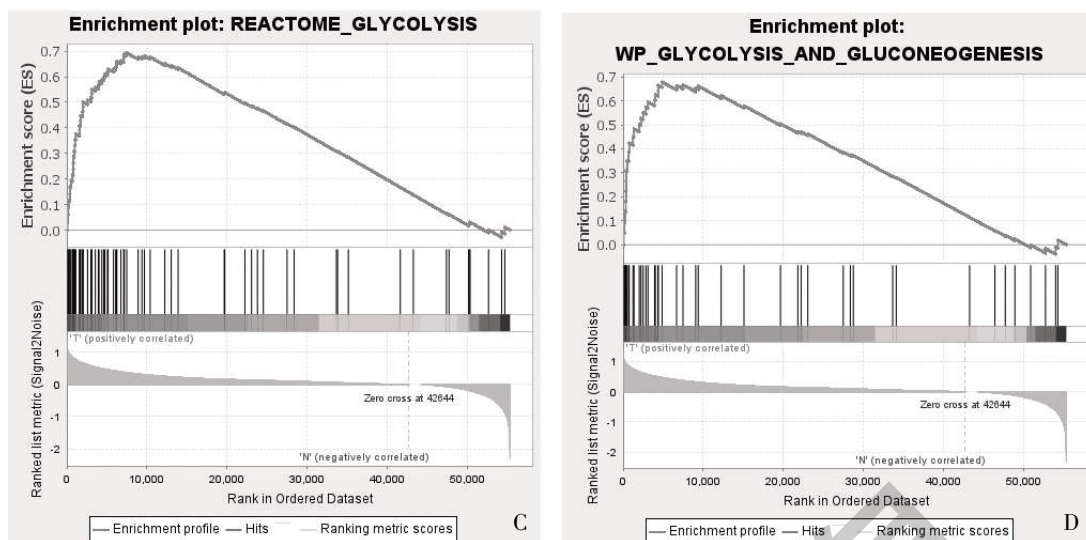
2 结果

2.1 差异表达的 lncRNA 通过 GSEA 分析软件运行后, 发现在 BioCarta、Hallmark、KEGG、REACTOME 和 WP 4 个基因集中肿瘤组织样本与正常组织样本之间糖酵解相关基因表达存在差异 ($P < 0.05$)。依据分析结果发现在肿瘤样本中糖酵解富集最差的是 BioCarta 基因集 (图 1A), 最明显的是 Hallmark 基因集 (图 1B), 其次是 REACTOME 基因集 (图 1C), 然后是 WP 基因集 (图 1D)。这些基因集内的基因均可作为明确的糖酵解相关基因进行后续分析。



注:A:BioCarta 糖酵解;B:Hallmark 糖酵解;C:REACTOME 糖酵解;D:WP 糖酵解和糖异生

图 1 4 个基因组富集情况



注:A:BioCarta 糖酵解;B:Hallmark 糖酵解;C:REACTOME 糖酵解;D:WP 糖酵解和糖异生

图 1 4 个基因组富集情况(续)

2.2 差异表达的糖酵解相关 lncRNA 及模型构建 从 TCGA 数据库中 522 例肺腺癌患者的转录谱数据中共提取出了 13 162 个 lncRNA,其中 1025 个是与糖酵解相关的。通过肿瘤组织与正常组织的比较后获得了 186 个差异表达的 lncRNA(图 2A、图 2B)。单变量 Cox 回归分析共获得 37 个 lncRNA(图 2C)。LASSO 回归算法进一步分析这些 lncRNA,筛选出 19 个 lncRNA(图 3A、图 3B),再次进行单变量 Cox 分析,得到 12 个预后相关的 lncRNA(图 3C),最后采用多因素 Cox 比例风险回归分析获得构建预后模型的所需的系数和 lncRNA(表 2)。预后模型公式的具体计算为: $0.073 \times \text{LINC00941 表达量} + 0.031 \times \text{FAM83A-AS1 表达量} + 0.075 \times \text{LINC01116 的表达量} + 0.021 \times \text{AL365181.3 表达量} - 0.137 \times \text{AC103591.3 表达量} - 0.203 \times \text{TDRKH-AS1 表达量} + 0.110 \times \text{AC007773.1 表达量} + 0.135 \times \text{MIR193BH3 表达量} + 0.080 \times \text{MYO16-AS1 表达量} + 0.014 \times \text{AC003092.1 表达量} + 0.108 \times \text{LINC01843 表达量} + 0.181 \times \text{AL031667.3 表达量}$ 。

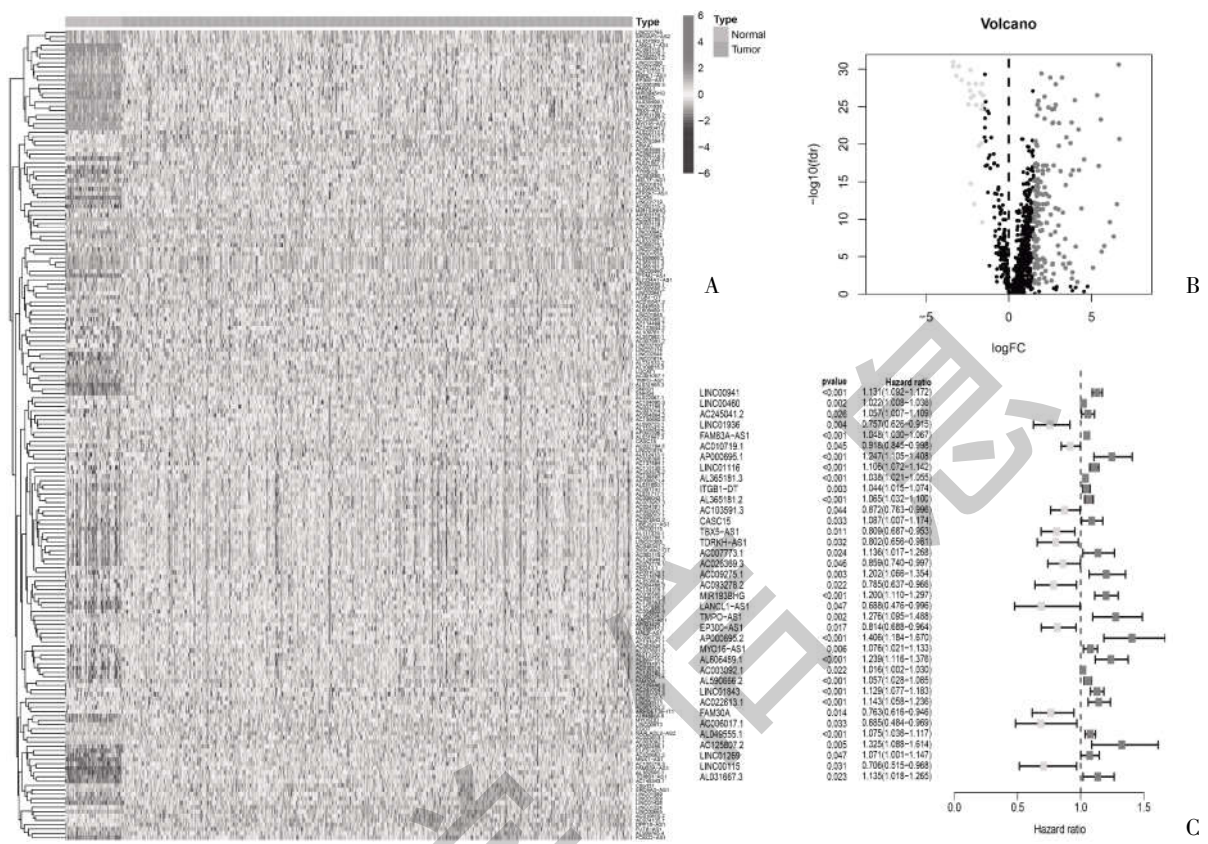
2.3 糖酵解相关 lncRNA 模型的评估与验证 12 个 lncRNA 构成的预后模型的 1、3、5 年生存时间的 AUC 分别为 0.711、0.713 和 0.699(图 4A)。采用 Akaike 信息准则(AIC)从 3 年生存 ROC 曲线最大值点确定 Cut-off 值(图 4B)。然后,利用这个值将 TCGA 数据库中的肺腺癌患者重新划分为低风险组和高风险组,两组患者的生存时间存在差异($P=6.373e-13$)(图 4C)。所有患者的风险评分和生存状

态都绘制在图 5A、图 5B 中。单因素 Cox 分析提示,年龄($P=0.351$, $HR=1.007$, $95\%CI:0.992\sim1.023$)、性别($P=0.571$, $HR=1.089$, $95\%CI:0.810\sim1.464$)、Stage 分期($P<0.001$, $HR=1.625$, $95\%CI:1.414\sim1.869$),风险评分($P<0.001$, $HR=1.120$, $95\%CI:1.093\sim1.147$)是预后因子(图 5A)。多因素 Cox 分析提示,Stage 分期($P<0.001$, $HR=1.601$, $95\%CI:1.386\sim1.850$)和风险评分($P<0.001$, $HR=1.113$, $95\%CI:1.085\sim1.141$)可作为独立预后因子(图 5B)。此外,本研究还发现风险评分的 AUC 值高于 Stage 分期(图 5C)。患者的生存状态与风险评分的关系见图 6A、图 6B。

2.4 肺腺癌患者的临床病理特征与风险评分之间的关系 患者临床病理特征与风险评分的关系见图 7A、图 7B。Wilcoxon signed-rank 检验发现性别(图 7C)、T 分期(图 7D)、N 分期(图 7E)、M 分期(图 7F)和 Stage 分期(图 7G)与风险评分显著相关。随后构建的列线图(图 8A)的校准结果提示,列线图对 1、3 和 5 年生存时间的预测是符合实际的生存结果(图 8B、图 8C 和图 8D),其中 1、3、5 年的 AUC 分别为 0.741、0.750 和 0.715(图 8E、图 8F 和图 8G)。

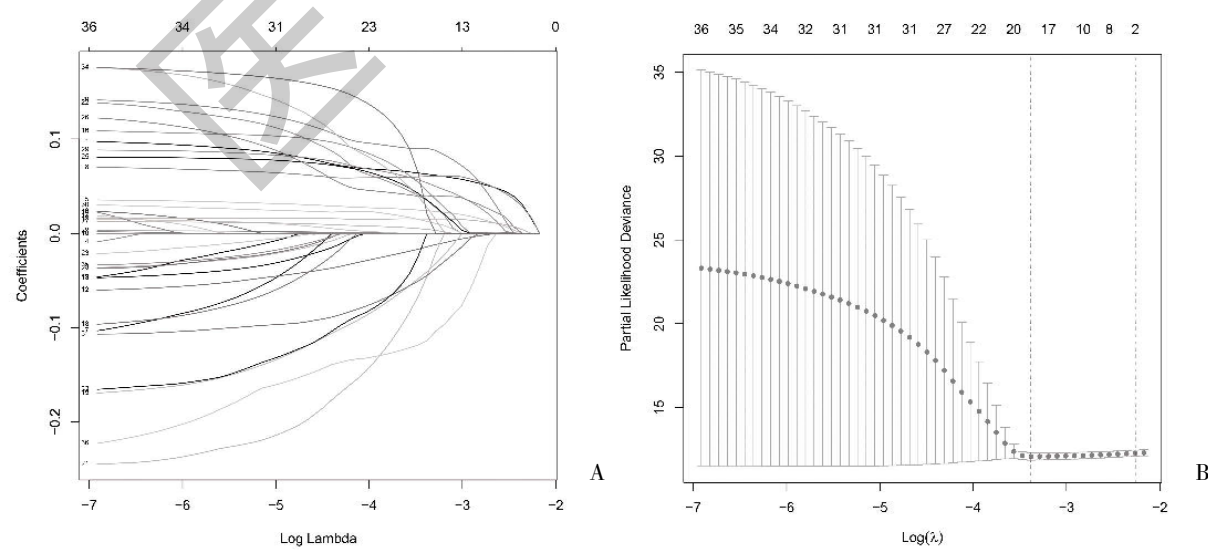
2.5 免疫细胞浸润分析 结果显示,淋巴祖细胞、CD4⁺ Th2 细胞、CD4⁺(非调节性)细胞、单核细胞和 NK 细胞的出现主要与低风险呈正相关(图 9A)。同时也发现低风险评分与 CD28(图 9B)、CD40(图 9C)、CTLA4(图 9D)、ICOS(图 9E)、TIGIT(图 9F)和 TNFRSF4(图 9G)的高表达呈正相关($P<0.05$),而与

LAG3(图 9H)和 PDCD1(图 9I)无关($P>0.05$)。还发现顺铂(图 10A)、吉非替尼(图 10B)和吉西他滨(图 10C)的 IC_{50} 在高、低风险组间无显著差异。而丝裂霉素 C(图 10D)、紫杉醇(图 10E)、雷帕霉素(图 10F)、厄洛替尼(图 10G)和多西他赛(图 10H)低风险组中有更高的 IC_{50} 。



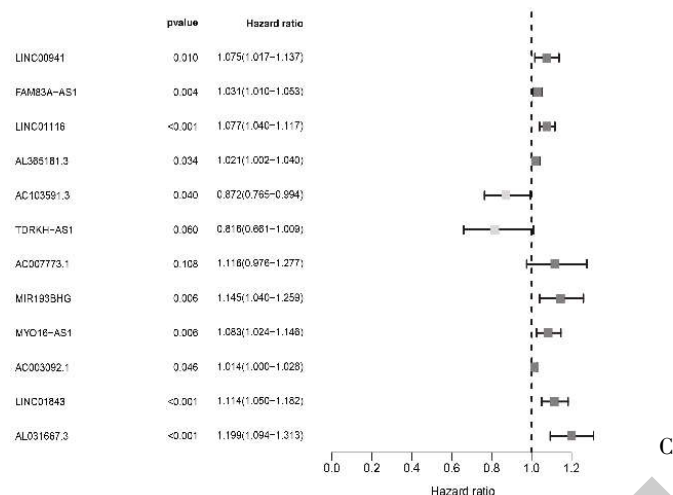
注:A、B: 根据 1025 个与糖酵解相关的 lncRNA 的表达热图和火山图;C: 森林图显示, 经过单变量 Cox 回归分析,37 个与糖酵解相关的 lncRNA 与肺癌患者的生存时间具有相关性

图 2 肺腺癌患者糖酵解相关 lncRNA 的筛选



注:A:计算 LASSO 系数;B:LASSO 系数的部分似然偏差;C:基于单变量 Cox 回归分析,12 个与肺癌患者总生存时间相关的糖酵解相关 lncRNA 的森林图

图 3 糖酵解相关的 lncRNA 的回归分析

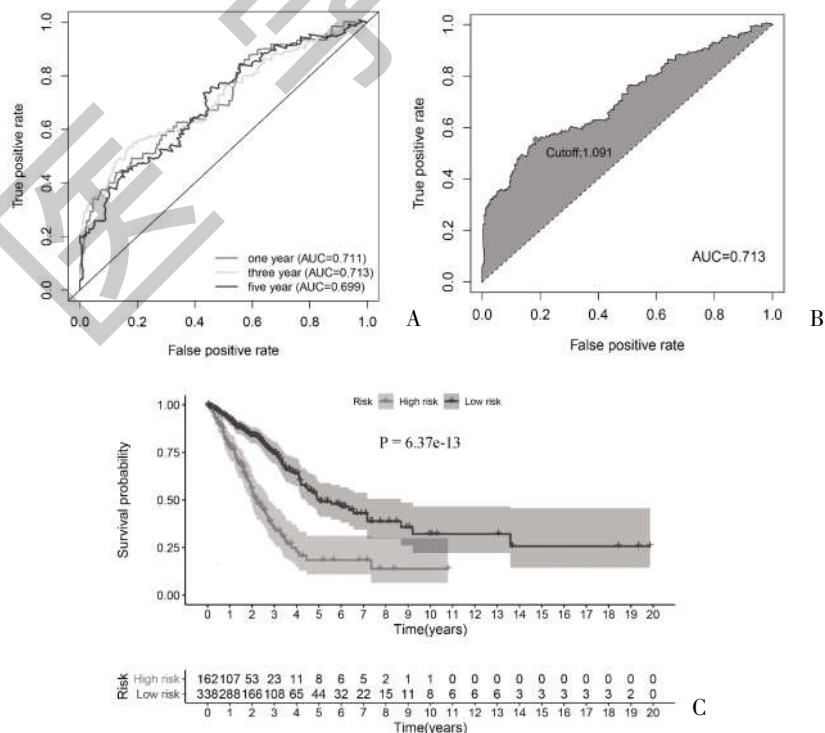


注:A:计算 LASSO 系数;B:LASSO 系数的部分似然偏差;C:基于单变量 COX 回归分析,12 个与胰腺癌患者总生存时间相关的糖酵解相关 lncRNA 的森林图

图 3 糖酵解相关的 lncRNA 的回归分析(续)

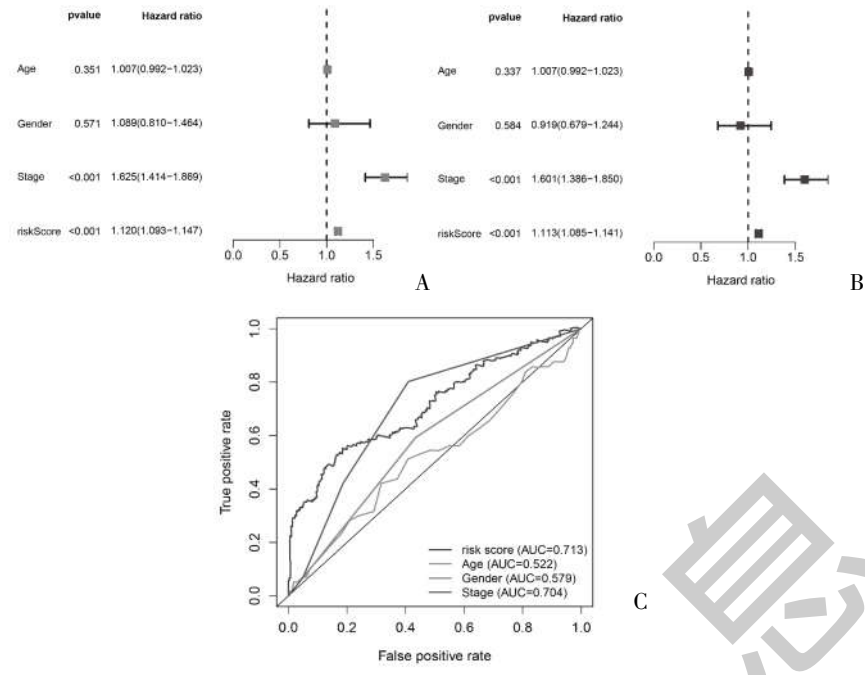
表 2 多因素 Cox 比例风险回归分析构建风险模型

基因	Coef	HR	95%CI	P	基因	Coef	HR	95%CI	P
LINC00941	0.073	1.075	1.017~1.137	0.0104	AC007773.1	0.110	1.116	0.976~1.277	0.108
FAM83A-AS1	0.031	1.031	1.010~1.053	0.0035	MIR193BHG	0.135	1.145	1.040~1.259	0.006
LINC01116	0.075	1.077	1.040~1.117	4.39e-05	MYO16-AS1	0.080	1.083	1.024~1.146	0.006
AL365181.3	0.021	1.021	1.002~1.040	0.034	AC003092.1	0.014	1.014	1.000~1.028	0.046
AC103591.3	-0.137	0.872	0.765~0.994	0.040	LINC01843	0.108	1.114	1.050~1.182	0.000
TDRKH-AS1	-0.203	0.816	0.661~1.009	0.060	AL031667.3	0.181	1.199	1.094~1.313	9.43e-05



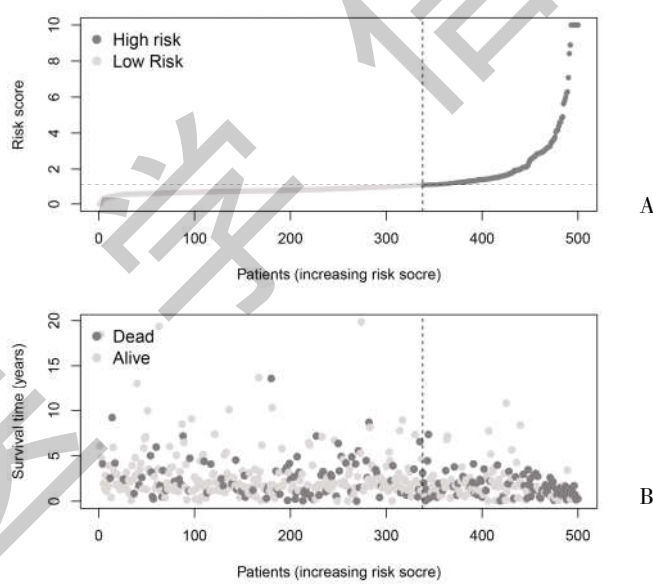
注:A:ROC 曲线显示 1、3 和 5 年生存率的 AUC 值;B:AUC 的最佳时间依赖性 ROC 曲线及其 Cut-off 值;C:根据 12 个糖酵解相关 lncRNA 的风险评分得出的 Kaplan-Meier 生存曲线

图 4 糖酵解相关 lncRNA 模型的评估与验证



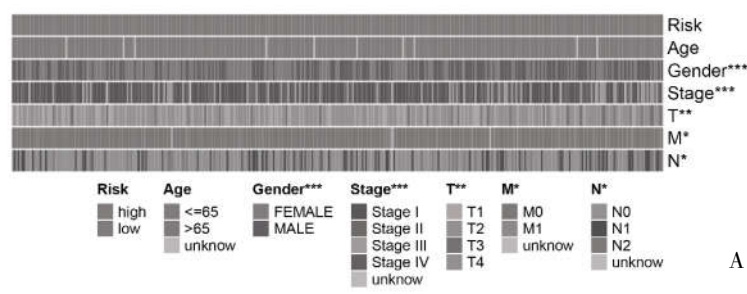
注:A:单变量 Cox 回归分析;B:多因素 Cox 回归分析;C:风险评分、年龄、性别和 Stage 分期的 AUC

图 5 生存时间与临床病理特征的关系



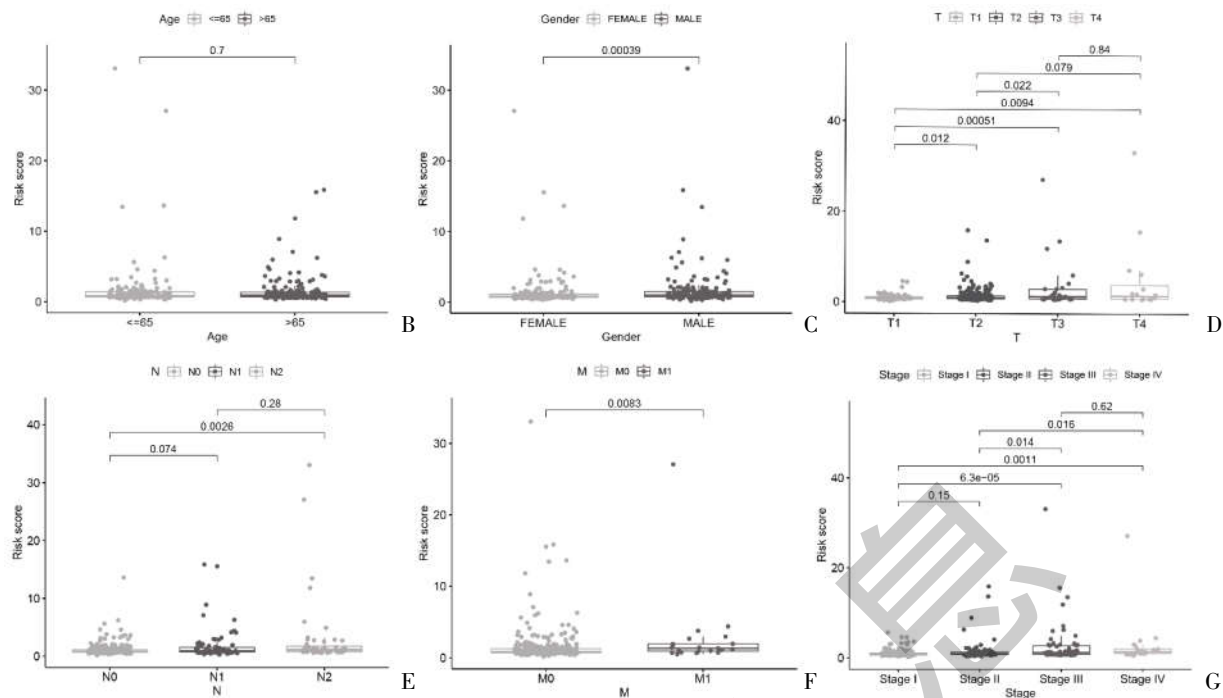
注:A:虚线右侧代表高风险,左侧代表低风险;B:所有患者生存状态散点图

图 6 患者风险评分与生存状态分布图



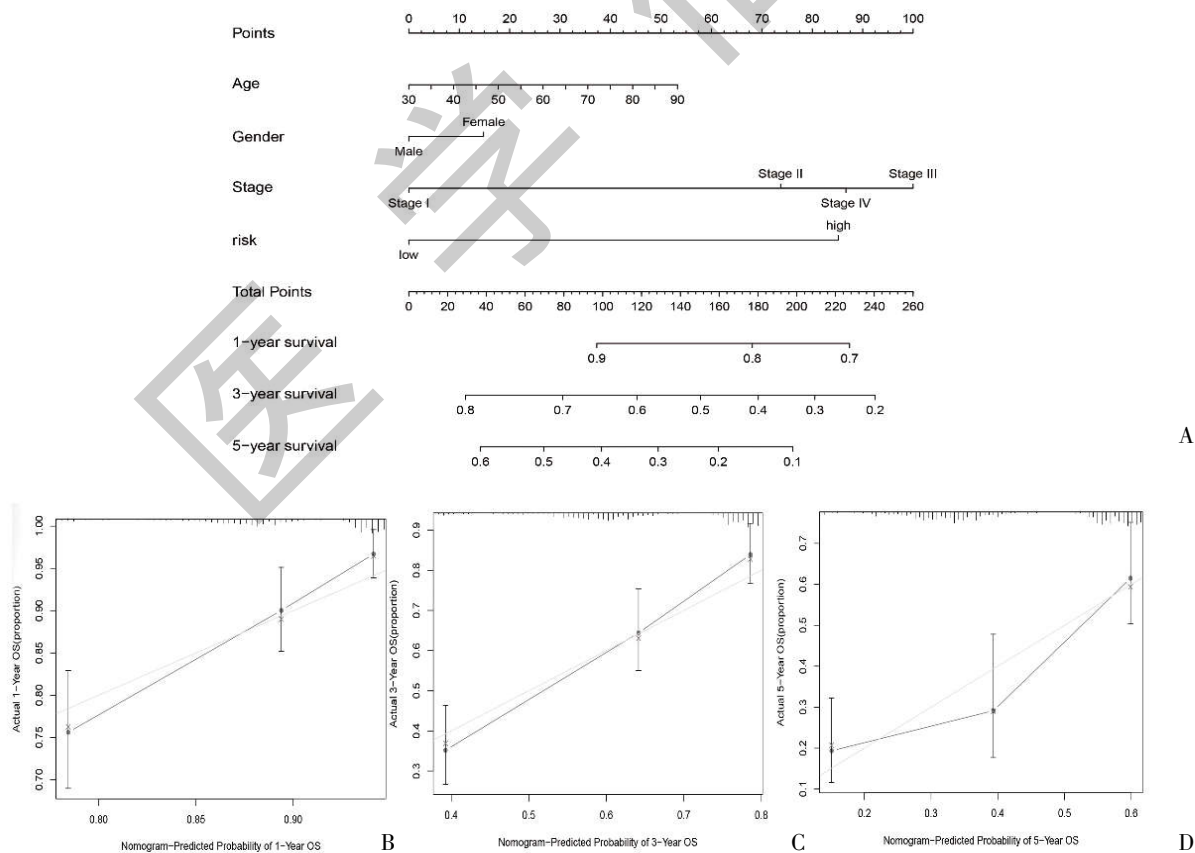
注:A:信息概览的带状图;B:年龄;C:性别;D:T 期;E:N 期;F:M 期;G:Stage 分期

图 7 肺癌患者的临床病理特征与风险评分之间的关系



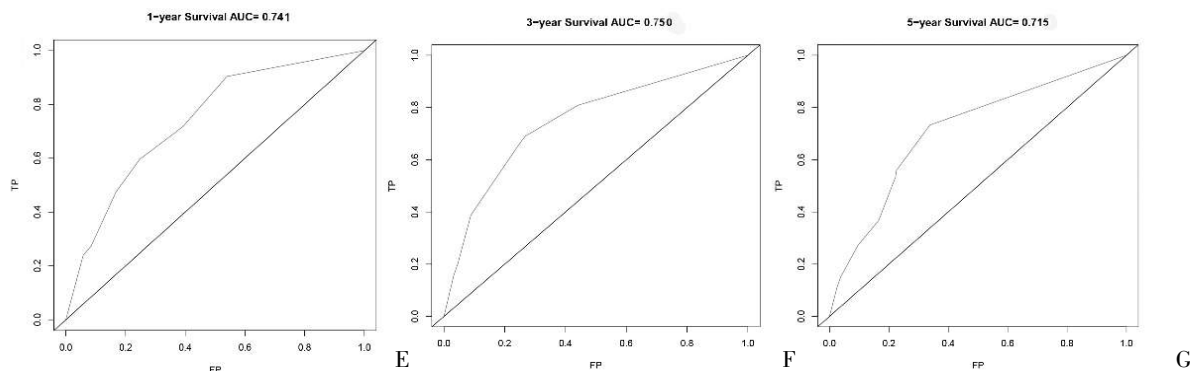
注:A:信息概览的带状图;B:年龄;C:性别;D:T期;E:N期;F:M期;G:Stage分期

图 7 肺腺癌患者的临床病理特征与风险评分之间的关系(续)



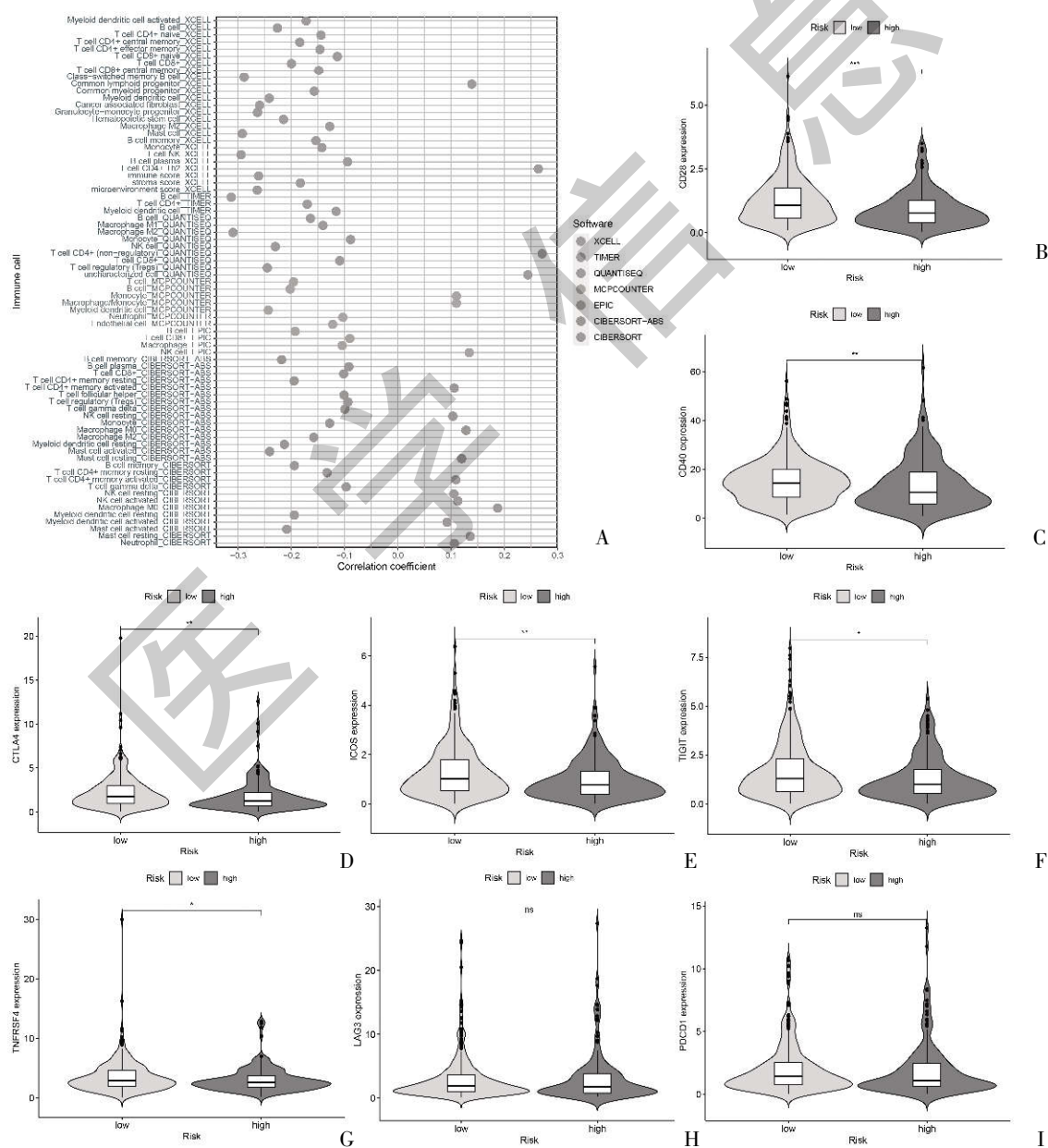
注:A: 预测肺腺癌患者 1、3 和 5 年生存时间的列线图;B-D:1、3 和 5 年的实际生存时间和列线图的预测一致;E-G:1、3 和 5 年列线图预测性能的 AUC 值

图 8 构建并评估列线图



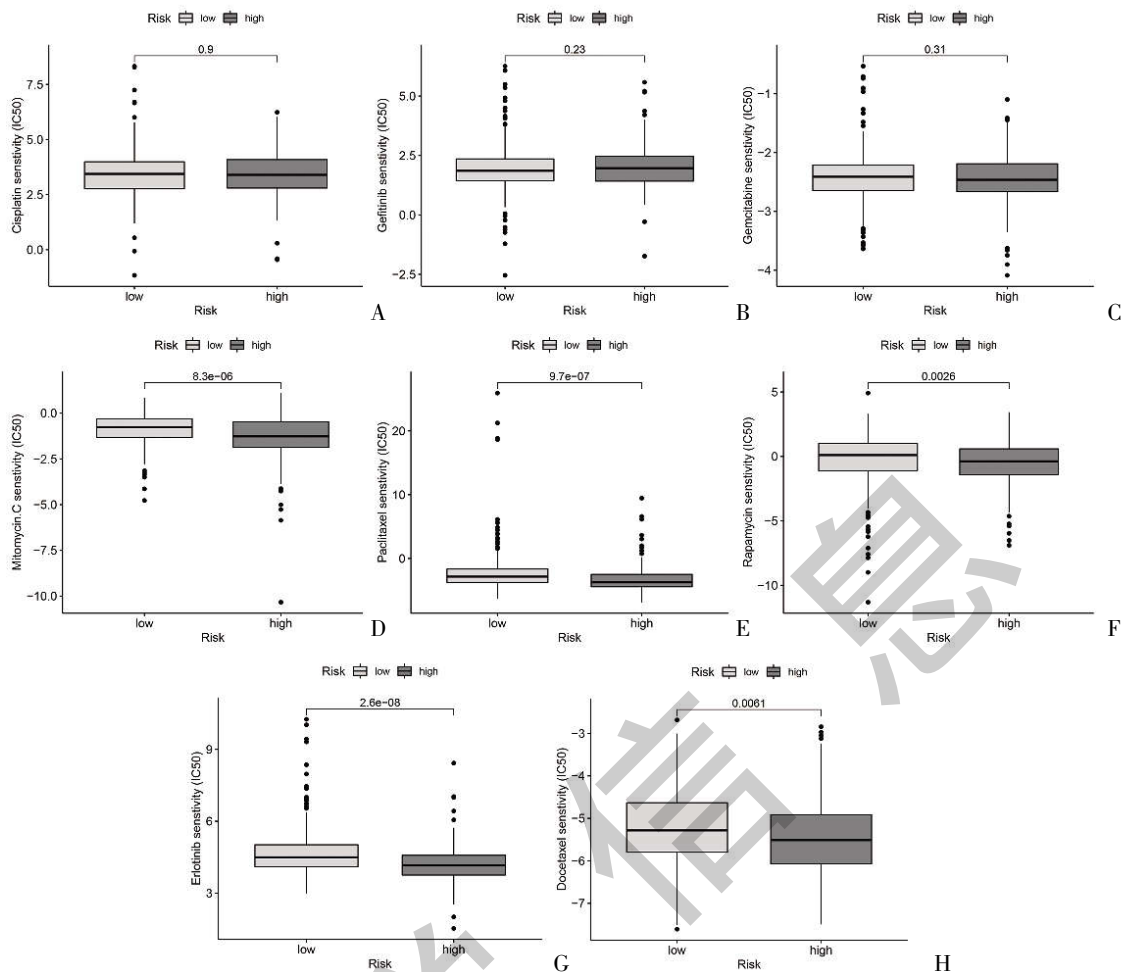
注:A: 预测肺腺癌患者 1,3 和 5 年生存时间的列线图;B~D:1,3 和 5 年的实际生存时间和列线图的预测一致;E~G:1,3 和 5 年列线图预测性能的 AUC 值

图 8 构建并评估列线图(续)



注:A:采用不同方法获得免疫细胞与风险评分的相关性;B~G:低风险评分与 CD28、CD40、CTLA4、ICOS、TIGIT 和 TNFRSF4 表达上调呈正相关;H、I:LAG3 和 PDCD1 表达在肺腺癌患者中无显著差异

图 9 模型用于评估肿瘤细胞浸润和免疫共刺激分子



注:A~C:分别为顺铂、吉非替尼和吉西他滨;D~H 分别为丝裂霉素 C、紫杉醇、雷帕霉素、厄洛替尼和多西他赛

图 10 风险模型用于评估 IC₅₀ 差异

3 讨论

随着手术、化疗、靶向治疗和放疗等多种积极治疗手段的发展,肺癌患者的生存率和生活质量得到了提高。但是,只有充分评估与基因变化相关的风险,才能制定出真正个体化的治疗方案。根据多种基因的表达状态可将肺癌进一步分为不同的治疗亚型和预后亚型。例如,具有 EGFR 突变和 ALK 融合突变的肺癌患者比没有这些突变的患者有更好的治疗选择和更高的生存率^[20,21]。此外,随着免疫疗法的发展,研究人员发现只有一部分的肺癌患者可以从这些治疗中受益^[22]。因此,不同患者对治疗反应的问题仍有待解决。到目前为止,许多研究已表明可用多个分子标记物进行组合评分,可以有效的预测患者预后和评估药物对患者的潜在疗效。其中,乳腺癌 21 基因表达分析是最成熟的方法之一,它可以预测患者的预后、疾病复发和肿瘤转移,并可用于指导治疗计划,协助制定患者的个体化治疗策略^[23]。关于肺癌分子标记物的研究已经有很多,然

而这些研究的研究方向各不相同(如开发免疫预后模型^[24]、自噬相关基因预后模型^[25]、铁死亡相关基因预后模型^[26])。但目前尚不清楚哪一种模型最为准确。因此,只有不断的创新模型的构建方法才能寻找出最为适用的模型

本研究中使用由糖酵解相关基因构建的预后模型作为参考,以此来获得更可靠的肺癌预后模型。首先,获得 LUAD 中糖酵解相关基因,结合 lncRNA 固有优势,选择差异表达相关 lncRNA 作为构建预后模型的基石。然后,在进行改进的 LASSO 回归(包括交叉验证、多次重复和随机刺激)和 COX 回归分析后,发现由 12 个与糖酵解相关的 lncRNA 组成的预后模型具有更好的独立预后预测性能。结合该模型的临床特点所构建的列线图具有更好的性能和更实际的临床应用价值。由于按模型分组的患者的生存时间存在差异,在寻找原因时发现这种差异的原因在于按模型分组后的患者在肿瘤病理特征和免疫应答上存在差异,对治疗药物的敏感性也存

在差异。因此,更加能确信通过本方法获得的 lncRNA 模型能够为肺腺癌患者的临床治疗带来很好的辅助作用。

最近,已经有大量的研究使用 lncRNA 来构建肺腺癌的预后模型。有研究使用了免疫相关的 lncRNA,但在数据处理过程中,由于没有使用 LASSO 回归进行有效的筛选,可能会导致模型预测结果与实际结果有偏差,并且列线图中没有将模型与临床病理特征相结合,因此无法评估年龄、性别和 Stage 分期对模型的影响^[27]。Wang Y 等^[28]通过探索 lncRNA 相关的 ceRNA 网络获得了预后生物标志物,但他们没有计算模型的 AUC 值。Geng W 等^[29]发现与基因组不稳定性相关的体细胞突变相关的 lncRNA 可能是肺腺癌的预后信号,获得的模型虽然具有良好的预测性能,但基于该模型的群体之间的免疫微环境差异尚未进一步探讨。Jiang A 等^[30]验证了使用自噬相关的 lncRNA 可作为肺腺癌患者预后生物标志物,但该风险模型没有计算出 1、3 和 5 年生存时间的 AUC,因此无法判断其准确性。而本文的基于肿瘤代谢特征的预后模型具有以下特点:①理论基础充分:糖酵解作为一种常见的肿瘤变化的代谢特征,已被许多研究者证实具有相关性;②数据筛选合理:采用改进的 LASSO 回归和 Cox 回归分析处理的数据更加可靠;③列线图和药物敏感性的预测提供了更好的临床适用性。

虽然构建的模型具有上述优点,但也存在一些不足。对于 12 个 lncRNA,无法通过其它数据库进行验证,主要是因为部分 lncRNA 是最近才被发现。LINC00941、FAM83A-AS1、TDRKH-AS1、LINC01843 与肺腺癌的发生发展有关^[31,32],而 AL365181.3、AC103591.3、AC003092.1、AL031667.3 为新转录本。AC007773.1、MIR193BHG 和 MYO16-AS1 则被发现与其他癌症的侵袭进展相关^[33]。LINC01116 在非小细胞肺癌对吉非替尼的耐药性中发挥重要作用。因此,当未来有更好的实验研究资源时,希望这些 lncRNA 的预测能力可以在更多的肺腺癌患者中得到验证。

总之,本次鉴定出的模型在患者的生存时间和药物治疗效果上均有较好的预测能力。同时,lncRNA 与免疫应答的结合,不仅可以提高模型的准确性,也为免疫治疗的研究开辟了新的方向。

参考文献:

[1]Barta JA,Powell CA,Wisnivesky JP.Global Epidemiology of

Lung Cancer[J].Ann Glob Health,2019,85(1):8.

[2]Bade BC,Dela Cruz CS.Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention[J].Clin Chest Med,2020,41(1):1-24.

[3]Travis WD,Brambilla E,Burke AP,et al.Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart[J].J Thorac Oncol,2015,10(9): 1240-1242.

[4]Schwartz L,Supuran CT,Alfarouk KO.The Warburg Effect and the Hallmarks of Cancer [J].Anticancer Agents Med Chem, 2017,17(2):164-170.

[5]Vaupel P,Schmidberger H,Mayer A.The Warburg effect: essential part of metabolic reprogramming and central contributor to cancer progression[J].Int J Radiat Biol,2019,95(7):912-919.

[6]Deng F,Zhou R,Lin C,et al.Tumor-secreted dickkopf2 accelerates aerobic glycolysis and promotes angiogenesis in colorectal cancer[J].Theranostics,2019,9(4):1001-1014.

[7]Reinfeld BI,Rathmell WK,Kim TK,et al.The therapeutic implications of immunosuppressive tumor aerobic glycolysis[J].Cell Mol Immunol,2022,19(1):46-58.

[8]Yang J,Ren B,Yang G,et al.The enhancement of glycolysis regulates pancreatic cancer metastasis [J].Cell Mol Life Sci, 2020,77(2):305-321.

[9]Zhang L,Zhang Z,Yu Z.Identification of a novel glycolysis-related gene signature for predicting metastasis and survival in patients with lung adenocarcinoma [J].J Transl Med,2019,17(1): 423.

[10]Liu J,Li S,Feng G,et al.Nine glycolysis-related gene signature predicting the survival of patients with endometrial adenocarcinoma[J].Cancer Cell Int,2020,20:183.

[11]Wu C,Cai X,Yan J,et al.Identification of Novel Glycolysis-Related Gene Signatures Associated With Prognosis of Patients With Clear Cell Renal Cell Carcinoma Based on TCGA [J].Front Genet,2020,11:589663.

[12]Zhou W,Zhang S,Cai Z,et al.A glycolysis-related gene pairs signature predicts prognosis in patients with hepatocellular carcinoma[J].Peer J,2020,8:e9944.

[13]Tang J,Luo Y,Wu G.A glycolysis-related gene expression signature in predicting recurrence of breast cancer[J].Aging (Albany NY),2020,12(24):24983-24994.

[14]Zhao W,Geng D,Li S,et al.lncRNA HOTAIR influences cell growth, migration, invasion, and apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 axis in breast cancer[J].Cancer Med,2018,7(3): 842-855.

[15]Zhang X,Yao J,Shi H,et al.lncRNA TINCR/microRNA-107/CD36 regulates cell proliferation and apoptosis in colorectal cancer via PPAR signaling pathway based on bioinformatics analysis[J].Biol Chem,2019,400(5):663-675.

(下转第 19 页)

(上接第 11 页)

- [16]Cheng P,Lu P,Guan J,et al.LncRNA KCNQ1OT1 controls cell proliferation, differentiation and apoptosis by sponging miR -326 to regulate c -Myc expression in acute myeloid leukemia[J].Neoplasma,2020,67(2):238-248.
- [17]Zhou M,Zhang Z,Zhao H,et al.An Immune-Related Six-lncRNA Signature to Improve Prognosis Prediction of Glioblastoma Multiforme[J].Mol Neurobiol,2018,55(5):3684-3697.
- [18]Li S,Chen S,Wang B,et al.A Robust 6-lncRNA Prognostic Signature for Predicting the Prognosis of Patients With Colorectal Cancer Metastasis[J].Front Med (Lausanne),2020,7:56.
- [19]Iaccarino I,Klapper W.LncRNA as Cancer Biomarkers [J].Methods Mol Biol,2021,2348:27-41.
- [20]Rocco D,Della Grava L,Battiloro C,et al.The treatment of advanced lung adenocarcinoma with activating EGFR mutations [J].Expert Opin Pharmacother,2021,22(18):2475-2482.
- [21]Kang J,Zhang XC,Chen HJ,et al.Complex ALK Fusions Are Associated With Better Prognosis in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer[J].Front Oncol,2020,10:596937.
- [22]Herbst RS,Giaccone G,de Marinis F,et al.Atezolizumab for First-Line Treatment of PD -L1 -Selected Patients with NSCLC[J].N Engl J Med,2020,383(14):1328-1339.
- [23]Sparano JA,Gray RJ,Makower DF,et al.Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21 -Gene Expression Assay in Breast Cancer[J].N Engl J Med,2018,379(2):111-121.
- [24]Luo C,Lei M,Zhang Y,et al.Systematic construction and validation of an immune prognostic model for lung adenocarcinoma[J].J Cell Mol Med,2020,24(2):1233-1244.
- [25]Wang X,Yao S,Xiao Z,et al.Development and validation of a survival model for lung adenocarcinoma based on autophagy-associated genes[J].J Transl Med,2020,18(1):149.
- [26]Gao X,Tang M,Tian S,et al.A ferroptosis-related gene signature predicts overall survival in patients with lung adenocarcinoma[J].Future Oncol,2021,17(12):1533-1544.
- [27]Li JP,Li R,Liu X,et al.A Seven Immune-Related lncRNAs Model to Increase the Predicted Value of Lung Adenocarcinoma [J].Front Oncol,2020,10:560779.
- [28]Wang Y,He R,Ma L.Characterization of lncRNA-Associated ceRNA Network to Reveal Potential Prognostic Biomarkers in Lung Adenocarcinoma [J].Front Bioeng Biotechnol,2020,8:266.
- [29]Geng W,Lv Z,Fan J,et al.Identification of the Prognostic Significance of Somatic Mutation-Derived lncRNA Signatures of Genomic Instability in Lung Adenocarcinoma [J].Front Cell Dev Biol,2021,9:657667.
- [30]Jiang A,Liu N,Bai S,et al.Identification and validation of an autophagy-related long non-coding RNA signature as a prognostic biomarker for patients with lung adenocarcinoma [J].J Thorac Dis,2021,13(2):720-734.
- [31]Wang L,Zhao H,Xu Y,et al.Systematic identification of lincRNA-based prognostic biomarkers by integrating lincRNA expression and copy number variation in lung adenocarcinoma [J].Int J Cancer,2019,144(7):1723-1734.
- [32]Xiao G,Wang P,Zheng X,et al.FAM83A -AS1 promotes lung adenocarcinoma cell migration and invasion by targeting miR -150 -5p and modifying MMP14 [J].Cell Cycle,2019,18(21):2972-2985.
- [33]Kim YC,Wu Q,Chen J,et al.The transcriptome of human CD34⁺ hematopoietic stem-progenitor cells [J].Proc Natl Acad Sci U S A,2009,106(20):8278-8283.

收稿日期:2023-02-28;修回日期:2023-05-02

编辑/成森