DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0032 文章编号 1671-8852(2025)11-1413-09

基于双硫死亡相关lncRNAs的急性髓系白血病预后模型构建及多维度验证

熊佳丽[1] 吕菁君[2]
武汉大学人民医院 [1]全科医学科，[2]急诊科 湖北 武汉 430060

摘要 目的：探索双硫死亡相关长链非编码RNAs(DRLs)在急性髓系白血病(AML)中的表达特征及其预后价值，并构建有效的预后模型。方法：从癌症基因组图谱网站(TCGA)下载AML相关转录组数据和相应临床信息，筛选出与双硫死亡相关的lncRNA。通过多变量Cox回归分析构建预后模型，并使用Kaplan-Meier生存分析、ROC曲线和C指数进行模型验证，同时进行基因富集分析、免疫微环境分析、突变谱分析及药物敏感性预测，以探讨高低风险组的生物学差异和临床特征。结果：筛选的风险模型DRLs包括AC007556.1、AC020916.2、AC105345.1、AL139423.1、AL627171.2和SNHG12，并构建了具有良好预后预测能力的多变量Cox回归模型。结论：揭示了DRLs在AML中的重要作用，并提供了一个有效的预后模型，具有潜在的临床应用价值。

关键词 急性髓系白血病；长链非编码RNAs；双硫死亡；预后模型
中图分类号 R733.7
文献标识码 A 开放科学(资源服务)标识码(OSID)：

Construction and multidimensional validation of a prognostic model for acute myeloid leukemia based on disulfidptosis-associated lncRNAs

XIONG Jiali[1], LÜ Jingjun[2]
[1]Department of General Medicine, [2]Department of Emergency Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

Abstract

Objective: To explore the expression profiles and prognostic value of double-strand RNA death-related long non-coding RNAs (DRLs) in acute myeloid leukemia (AML) and to construct an effective prognostic model. **Methods:** AML-related transcriptomic data and corresponding clinical information were downloaded from The Cancer Genome Atlas (TCGA) website. DRLs associated with double-strand RNA death were identified. A prognostic model was constructed using multivariable Cox regression analysis, and the model was validated through Kaplan-Meier survival analysis, ROC curves, and concordance index (C-index). Gene enrichment analysis, immune microenvironment analysis, mutation spectrum analysis, and drug sensitivity prediction were also conducted to investigate the biological differences and clinical characteristics between high- and low-risk groups. **Results:** The identified DRLs in the risk model included AC007556.1, AC020916.2, AC105345.1,

课题来源：湖北省重点研发计划(编号：2023BCB017)；国家重点研发计划主动健康和人口老龄化科技应对专项(编号：2023YFC3604700)；国家重点研发计划诊疗装备与生物医用技术专项(编号：2022YFC2401900)
作者简介：熊佳丽，女，1998—，医学硕士生，主要从事脓毒血症及免疫炎症相关研究，E-mail: 2022283020083@whu.edu.cn
通信作者：吕菁君，女，1973—，医学博士，教授，博士生导师，主要从事心肺脑复苏、脓毒血症及心血管急症急救相关研究，E-mail: lvjingjun@whu.edu.cn

AL139423.1, AL627171.2, and SNHG12, and a multivariable Cox regression model with good prognostic predictive ability was constructed. **Conclusion:** The study revealed the significant role of DRLs in AML and provided an effective prognostic model with potential clinical application value.

Key Words Acute Myeloid Leukemia; Long Non-Coding RNAs; Disulfidptosis; Prognostic Model

急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)是一种以髓系细胞在骨髓中异常增殖、分化障碍以及细胞凋亡受阻为特征的恶性血液肿瘤[1]。尽管诊断技术和治疗策略不断进步,但AML仍然是一种极具挑战性的疾病,其总体5年生存率较低,尤其是老年患者和具有高危遗传特征的患者[2-3]。AML在分子和临床水平上表现出的复杂异质性,凸显了开发更精准的预后模型和治疗方法的必要性。双硫死亡(Disulfidptosis)是一种新近发现的细胞程序性死亡形式,因其独特的作用机制受到广泛关注。该机制通过异常的代谢通路和氧化还原稳态失衡诱发,导致细胞内双硫键的积累及功能紊乱[4]。这一机制在代谢异常的细胞类型(如癌细胞和免疫细胞)中特别显著,表明其在肿瘤生物学中的潜在重要性[5]。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)作为基因表达和细胞过程的重要调控因子,在双硫死亡及其相关通路中发挥了关键作用,包括调控氧化还原稳态、代谢通路、蛋白质折叠与降解、细胞骨架稳态,以及作为竞争性内源RNA调控基因网络[6-14]。lncRNA不仅影响双硫键的生成与积累,还协调双硫死亡与其他细胞死亡机制之间的交互,为细胞死亡的调控提供了重要的调节层次[15-16]。然而,双硫死亡相关lncRNA(disulfidptosis-associated lncRNAs,DRLs)在AML中的具体作用及其预后价值仍然知之甚少。本研究通过鉴定差异表达的DRLs,建立预后模型探讨DRLs在AML中的表达特征及其临床预后价值。

1 资料与方法

1.1 数据来源 本研究所用数据来自TCGA(The Cancer Genome Atlas, TCGA)(https://portal.gdc.cancer.gov/)数据库中的AML数据集,其中包含140例AML患者的RNA测序数据及相应的临床资料。从既往研究中获取10个双硫死亡相关基因[4],包括GYS1、NDUFS1、OXSM、LRPPRC、NDUFA11、NUBPL、NCKAP1、RPN1、SLC3A2、SLC7A11,从TCGA数据库中提取AML的突变数据,所有数据均为公开数据,不涉及患者隐私,无需医学伦理委员会的批准。

1.2 双硫死亡相关lncRNA(DRLs)鉴定 AML患者的测序数据经Perl(版本5.40)处理后,获得lncRNA及双硫死亡相关基因的表达矩阵。通过R软件包"limma"对每个lncRNA与双硫死亡基因表达之间的Pearson相关性进行分析。筛选相关性显著的lncRNA(|corFiter|>0.4,P<0.001)。同时,使用"dplyr""galuric"和"ggplot2"软件包绘制桑基(Sankey)图,直观展示双硫死亡相关lncRNA与双硫死亡相关基因之间的相关性。

1.3 预后模型的构建与验证 将140例AML患者样本按照1:1的比例随机分为训练组和验证组。训练组用于筛选与预后显著相关的DRLs并构建预后模型,验证组及全部数据集用于验证模型的准确性。通过单因素Cox回归分析筛选出与AML患者预后相关的候选DRLs,随后使用LASSO回归及多因素Cox回归分析进一步优化筛选。利用以下公式计算风险评分:

$$\text{Risk score}=\sum_1^n coef_i \times x_i$$

x_i和$coef_i$分别表示每个lncRNA的表达和其对应的系数。根据风险评分的中位数,将训练组患者分为低风险组和高风险组。使用"survminer"R软件包生成Kaplan-Meier曲线,通过log-rank检验比较高风险组和低风险组的总生存期(overall survival, OS)是否有显著性差异。利用"timeROC"R软件包生成受试者操作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线并计算曲线下面积(area under the curve, AUC),利用C-index曲线分析进一步评估该预后模型的性能。为评估模型的可行性,在验证集和全部数据集中根据上述公式计算风险得分,然后进行相同方法验证。

1.4 主成分分析(principal component analysis, PCA)及Nomogram构建 采用"scatterplot3d"软件包进行PCA分析,分别依据所有基因,双硫死亡相关基因,DRLs和风险模型DRLs确定高、低风险组的空间分布。使用R包("survival""regplot""rms"和"survcomp")创建Nomogram模型。列线图包含

了所有相关的患者临床因素，以准确预测个体患者的存活率。利用校准曲线来评估模型精度。

1.5　基因本体分析和基因集富集分析　本研究使用R包“limma”比较高风险组和低风险组的患者来识别差异表达基因。鉴别差异基因的标准是（$\log_2$|FC|＞1和FDR＜0.05），其中FC为倍数变化（fold change），FDR为错误发现率（false discovery rate）。R包“clusterProfiler”用于基因本体（Gene ontology，GO）分析和基因集富集分析（Gene set enrichment analysis，GSEA）分析（P＜0.05）。

1.6　免疫微环境特征分析　通过R包“limma”和“ESTIMATE”进行肿瘤微环境分析，计算每位患者的基质评分和免疫评分。使用“reshape2”和“ggpubr”生成小提琴图，将结果可视化。分析高低风险组间免疫微环境特征的差异。应用R包“cibersort”评估免疫细胞浸润水平。

1.7　体细胞突变分析　使用Perl软件收集患者的体细胞突变数据，计算每位患者的肿瘤突变负荷（tumor mutation burden，TMB）值，并利用R包“maftools”分析突变模式。通过Kaplan-Meier分析高TMB与低TMB患者的生存差异，并结合风险评分综合评估TMB对AML患者生存的影响。

1.8　药物敏感性分析　为筛选治疗AML患者的潜在药物，利用R包“oncoPredict”评估高低风险组患者对多种抗癌药物的敏感性，使用半数抑制浓度值（half maximal inhibitory concentration，IC_{50}）作为敏感性评价指标。

1.9　统计学处理　所有数据分析均在R软件（版本4.4.1）进行，采用单因素Cox回归分析、LASSO回归和多因素Cox回归分析建立预后模型。采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线，log-rank检验比较不同风险组患者生存情况。采用ROC曲线分析和C指数分析评估预后模型的预测效能。以P＜0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　DRLs鉴定　表1展示了患者训练集和测试集临床特征差异无统计学意义（P＞0.05）。桑基图（图1A）直观展示了双硫死亡基因与lncRNAs的共表达网络关系。通过LASSO回归（图1B、1C），进一步优化筛选出具有预后相关性的lncRNAs。随后利用单因素Cox回归和多因素Cox回归分析（图1D，表2），鉴定出6个显著相关的DRLs（AC007556.1、AC020916.2、AC105345.1、AL139423.1、AL627171.2、SNHG12）用于构建风险预测模型。热图（图1E）显示了这些DRLs与关键双硫死亡相关基因之间的调控关系。

表1　训练组和验证组的临床特征［例（%）］

项目		全部数据集	验证组	训练组	P
年龄	≤65岁	100(71.43)	53(75.71)	47(67.14)	0.349 6
	＞65岁	40(28.57)	17(24.29)	23(32.86)	
性别	女性	62(44.29)	32(45.71)	30(42.86)	0.864 9
	男性	78(55.71)	38(54.29)	40(57.14)	

表2　多因素Cox回归分析结果

DRLs	Coefficient	HR	P
AC007556.1	0.190	1.290	0.008
AC020916.2	−0.610	0.472	0.003
AC105345.1	−1.171	0.281	0.002
AL139423.1	1.214	5.317	0.006
AL627171.2	1.619	6.408	0.002
SNHG12	0.873	2.371	0.008

2.2　DRLs预后模型的构建和验证　将鉴定出的6个DRLs纳入模型，计算风险评分＝（0.190×AC007556.1）＋（−0.610×AC020916.2）＋（−1.171×AC105345.1）＋（1.214×AL139423.1）＋（1.619×AL627171.2）＋（0.873×SNHG12），根据风险评分的中位值将训练集AML患者分为高风险组和低风险组。Kaplan-Meier生存分析显示（图2A、2B、2C），高风险组患者的总体生存率显著低于低风险组，差异具有统计学意义（P＜0.05）。风险评分分布图（图2D、2E、2F）和生存状态散点图（图2G、2H、2I）进一步显示，高风险组患者的风险评分较高，并且死亡率显著高于低风险组。风险模型中6个DRLs的表达热图（图2J、2K、2L）显示高风险组和低风险组之间的表达水平存在明显差异。

2.3　独立预后分析及预测列线图的建立　为了验证双硫死亡相关lncRNA预后模型是否可独立于其他临床症状作为独立预后因子，对参与构建模型的6个双硫死亡相关lncRNA和其他临床特征进行了独立预后分析。单因素和多因素Cox回归分析（图3A、3B）表明，风险评分与年龄均为AML患者总体生存（OS）的独立预后因素，而性别未显示显著相关性。ROC曲线分析（图3C、3D）显示，基于风险评分的模型在1年、3年和5年OS预测中的AUC值分别为0.792、0.747和0.795，显著高于性别因素的预测能力。C-index分析（图3E）进一步验证了风险评分在长期生存预测中的优越性。结合风险评分、年龄及性别因素构建的列线图（图3F）提供了个性

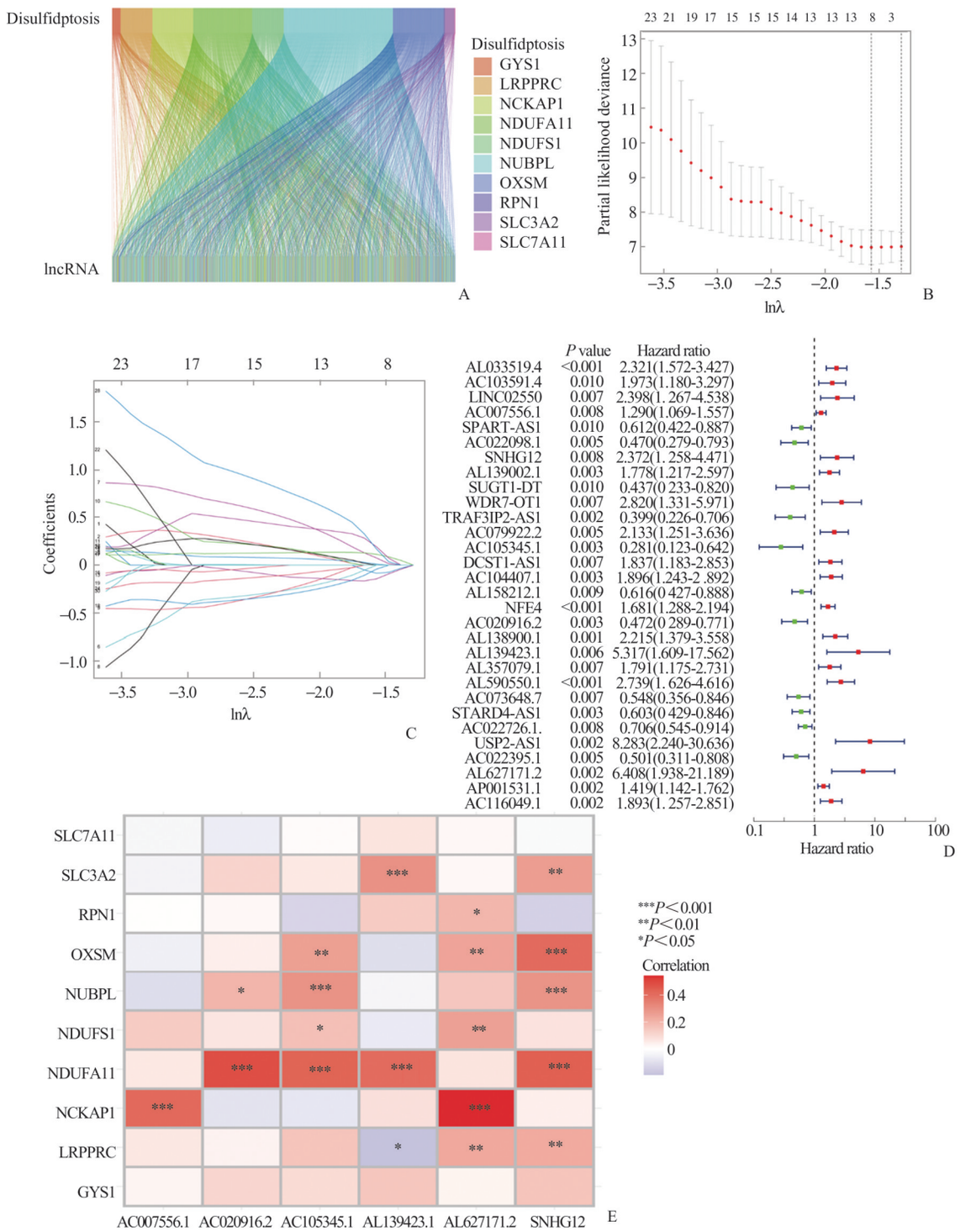


图1 在AML基因组图谱(TCGA)队列中鉴定与双硫死亡相关的lncRNA

A. 双硫死亡相关lncRNA的桑基图;B、C. 双硫死亡相关lncRNA的LASSO回归分析;D. 预后相关lncRNA的森林图;E. 展示6个预后相关lncRNA与10个mRNA之间相关性的热图。

化的AML患者生存预测工具。校准曲线(图3G)显示,列线图模型在1年、3年和5年OS预测中的预测值与实际观察值高度一致,C指数为0.731(95%*CI*: 0.681~0.781)。

2.4 PCA分析及差异基因富集分析 分别依据所有基因、双硫死亡相关基因、双硫死亡相关lncRNA和风险模型lncRNA的表达量对高风险组和低风险组的PCA分析(图4A~4D),结果显示,高风险组和

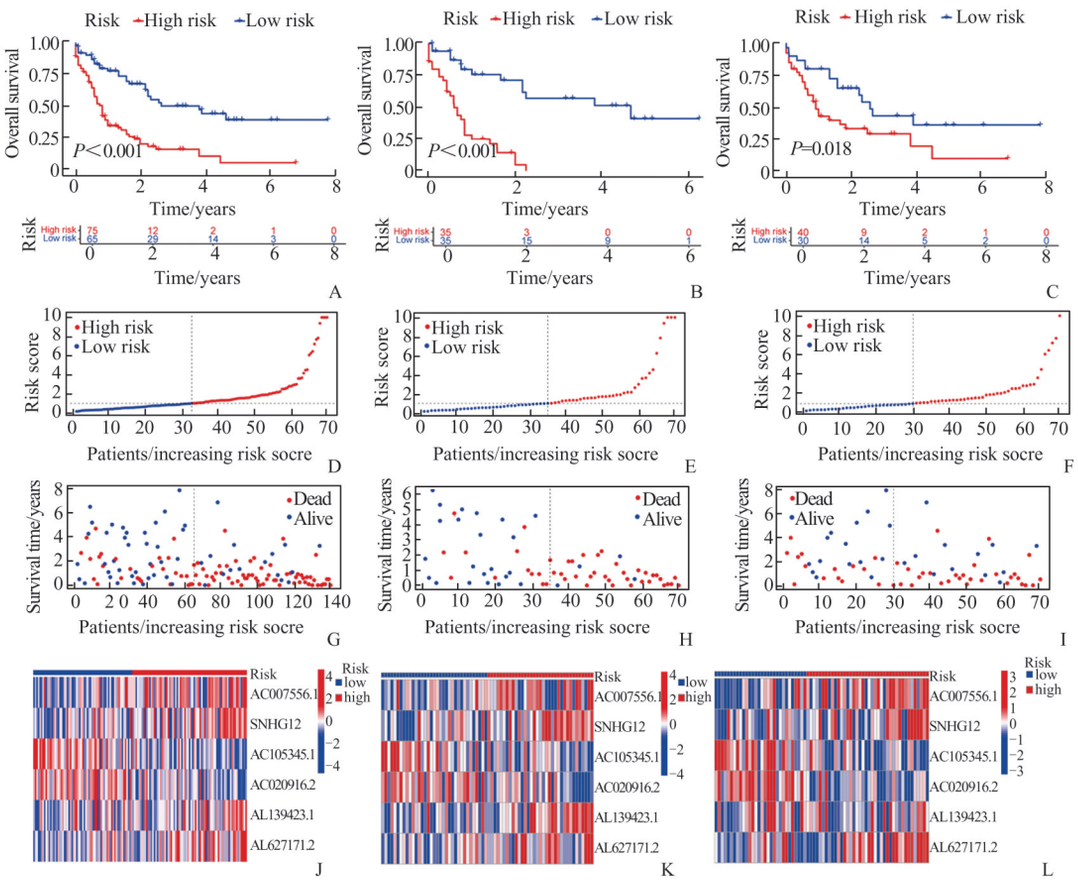


图 2　预后预测的风险模型

A、B、C 分别为 TCGA-AML 队列、训练组和测试组中高风险组和低风险组患者的生存曲线；D、E、F 分别为 TCGA-AML 队列、训练组和测试组中每位患者的风险评分分布；G、H、I 分别为 TCGA-AML 队列、训练组和测试组中每位患者的总体生存状态分布；J、K、L 分别为 TCGA-AML 队列、训练组和测试组中 6 个 DRLs 表达水平的热图。

低风险组患者在整体基因表达模式上具有显著区分性。GO 分析（图 4E、4F）显示高风险组和低风险组之间的差异表达基因主要参与细胞因子生成调控、白细胞迁移、白细胞趋化作用、细胞因子结合、趋化因子受体活性等通路，揭示了双硫死亡相关基因在免疫应答、细胞迁移和信号传导中的潜在作用。KEGG 分析（图 4G）进一步表明高风险组的差异表达基因显著参与细胞因子-细胞因子受体相互作用、趋化因子信号通路和吞噬作用等通路。GSEA 分析（图 4H、4I）显示，高风险组显著富集于与抗原处理与呈递、细胞及粒细胞趋化性、白细胞迁移和适应性免疫反应调控相关的信号通路，而低风险组则富集于与发育相关的过程、RNA 干扰效应以及翻译调控活性相关的信号通路。

2.5　免疫微环境及 TMB 分析　肿瘤微环境（TME）分析（图 5A）显示，高风险组的免疫评分以及 ESTIMATE 评分均显著高于低风险组，提示高风险组患者可能存在更活跃的免疫微环境。免疫细胞浸润分析（图 5B、5C）揭示了高风险组与低风险组之间在多种免疫细胞类型上的差异。突变谱分析（图 5D、5E）表明，高风险组与低风险组在体细胞突变模式上存在显著差异。高风险组的 NPM1 和 RUNX1 等基因的突变频率较高，而低风险组则以 IDH2 和 FLT3 等基因的突变为主。

2.6　癌细胞的药物敏感性分析　药物敏感性分析显示，高风险组和低风险组患者对多种常用抗癌药物的敏感性存在显著差异。高风险组患者对 5-Fluorouracil（图 6A）、AZD7762（图 6C）、Dasatinib（图 6D）、Gemcitabine（图 6E）、QNZ-7（图 6F）等药物有较高敏感性，这提示这些药物可能是治疗 AML 高风险患者的潜在药物。

3　讨论

AML 是一种高度异质性、高致死性的血液系统恶性肿瘤[1]。尽管近年来 AML 在治疗方面取得了一定进展，但复发性和难治性 AML 患者的预后

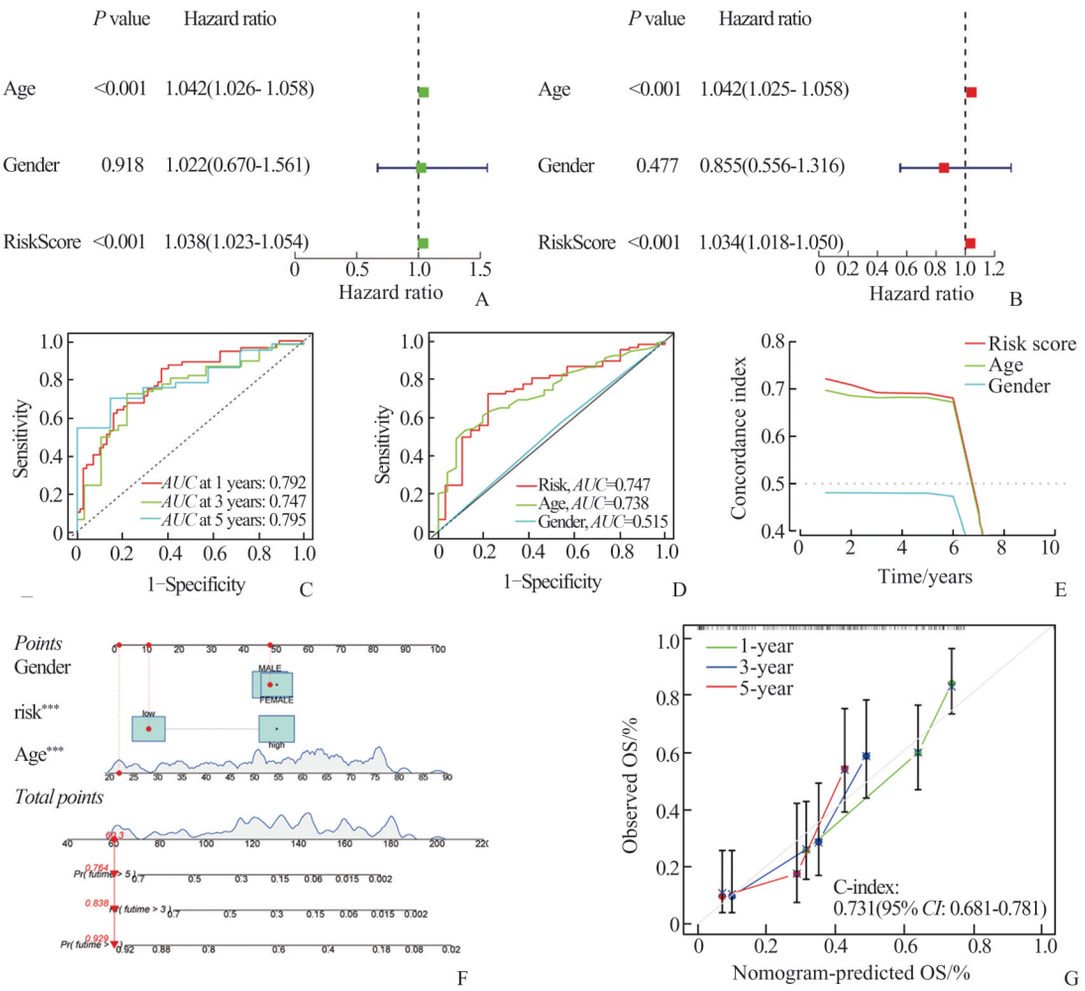


图3 双硫死亡相关lncRNA特征的预后价值

A. 单因素Cox回归分析结果;B. 多因素Cox回归分析结果;C. 风险特征在预测1年、3年和5年ROC曲线的准确性;D. 风险评分与临床特征的ROC曲线比较;E. 模型的时间依赖性C指数与年龄、性别对AML患者OS的比较;F. 列线图结合临床病理变量和风险评分预测1年、3年和5年的总体生存情况,$^{***}P<0.001$;G. 1年、3年和5年总体生存的校准曲线。

仍然较差,急需开发新的治疗策略和有效的预后预测工具[17]。细胞死亡是生命活动中的重要环节,而近年来研究[18-21]发现,除了经典的凋亡和坏死外,还有多种新型的程序性细胞死亡形式,包括铁死亡、铜死亡、坏死性凋亡以及双硫死亡等。双硫死亡是一种由细胞内异常二硫键积累导致的细胞死亡方式,通过诱发肌动蛋白骨架网络崩溃实现,这一机制在癌症治疗中的潜力逐渐受到关注[4]。

lncRNA在癌症的发生和发展中起着重要作用,其在调控基因表达、细胞凋亡、增殖和免疫调节方面具有显著功能[22-23]。靶向lncRNA作为一种治疗策略,近年来在多种癌症研究中被广泛探索[24-27]。然而,lncRNA与双硫死亡之间的相互作用及其在AML中的潜在作用尚未完全明确。本研究通过系统分析,发现了6个与双硫死亡相关的lncRNA(AC007556.1、AC020916.2、AC105345.1、AL139423.1、AL627171.2和SNHG12),并构建了AML的预后模型,为AML患者的风险分层和治疗靶点提供了新的思路。

在本研究中,这6个双硫死亡相关lncRNA表现出显著的生物学和临床意义。SNHG12在多种肿瘤中被发现可通过与miRNA结合,作为竞争性内源RNA来调控多种人类癌症中的靶基因[28-31]。研究[31]发现,SNHG12通过靶向miR-320a上调髓样细胞白血病1(MCL1)的表达,促进了骨肉瘤中的多柔比星耐药性。此外,SNHG12可能通过与各种信号通路相互作用参与癌症进展,包括PI3K/Akt通路和Wnt/β-catenin通路[32-33]。其他lncRNA(如AC007556.1和AC020916.2)在调控肿瘤免疫微环境、细胞代谢以及癌症转移方面可能发挥关键作

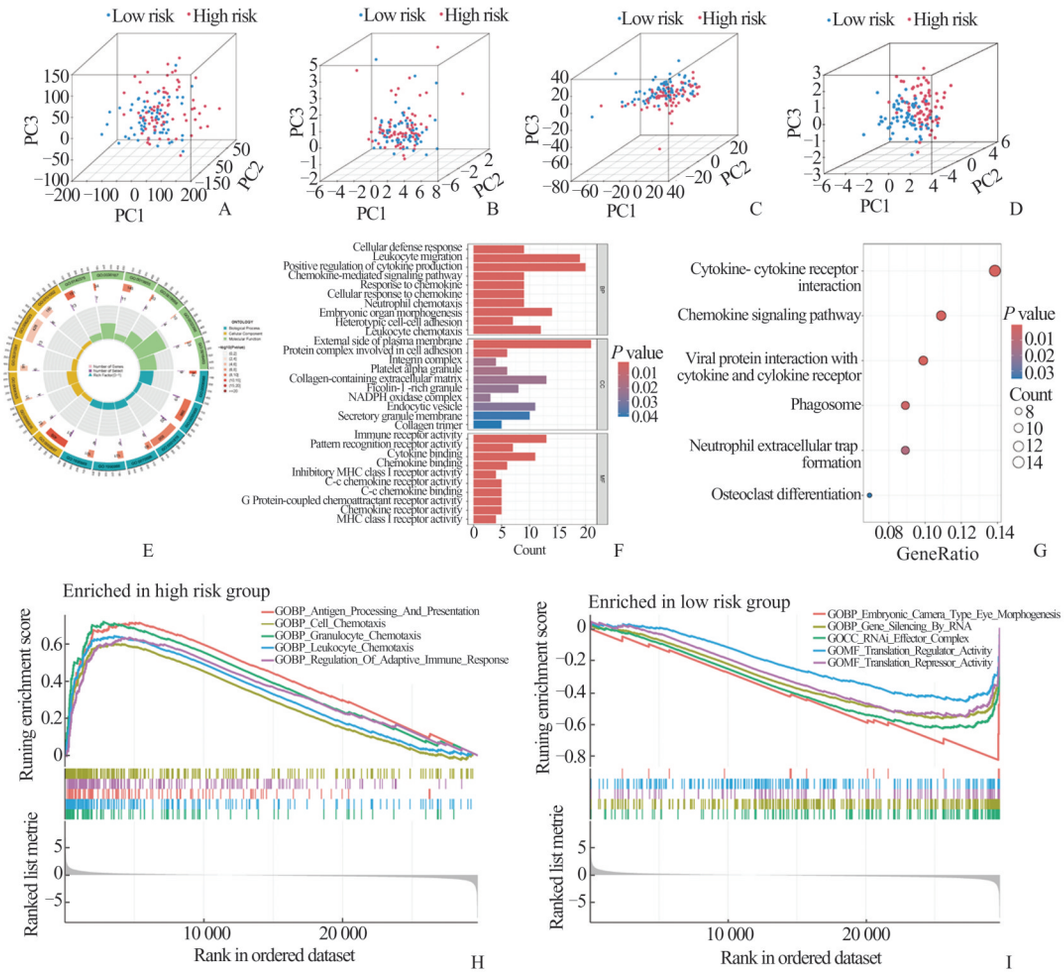


图 4　主成分分析和基因富集分析

A. 所有基因主成分分析；B. 双硫死亡相关基因主成分分析；C. 双硫死亡相关 lncRNA 主成分分析；D. 风险模型 lncRNA 主成分分析；E、F. 双硫死亡相关 lncRNA 的 GO 富集分析；G. 双硫死亡相关 lncRNA 的 KEGG 富集分析；H、I. 高风险组和低风险组 AML 患者的 GSEA 分析。

用，但其具体机制仍需深入研究[34-35]。此外，本研究通过 ROC 曲线、生存分析和列线图验证了预后模型的可靠性和有效性，表明这些 lncRNA 可以作为 AML 独立的预后标志物。

本研究仍存在一些局限性。首先，研究所使用的数据来自 TCGA 数据库的 140 例 AML 患者的 RNA 测序数据和相应的临床资料，未来需要在更大规模的、多中心的队列中对模型进行验证。其次，尽管已有部分研究探讨了这些 lncRNA 的功能，但目前对 AC105345.1、AL139423.1 和 AL627171.2 的研究仍然缺乏相关报道，这为未来的研究指明了方向。最后，虽然通过生物信息学手段揭示了这些 lncRNA 在 AML 中的潜在功能，但其具体分子机制还需要通过体内和体外实验进一步验证。

综上所述，本研究提出了一种基于双硫死亡相关 lncRNA 的 AML 预后模型，并验证了其在患者生存预测中的有效性。此外，本研究还为患者筛选出可用药物，并帮助临床医生预测患者预后状态，通过一种新的评分方法制定有效的治疗方案，为未来探索靶向双硫死亡和 lncRNA 的治疗策略奠定了基础。然而，未来仍需进一步研究以完善这些发现，并推动其在临床中的应用，从而为 AML 患者带来新的治疗希望。

参考文献

[1] SHIMONY S, STAHL M, STONE R M. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management[J]. Am J Hematol, 2023, 98(3): 502-526.

[2] SWEET K, KOMROKJI R, PADRON E, et al. Phase Ⅰ clinical trial of selinexor in combination with daunorubicin and cytarabine in previously untreated poor-risk acute myeloid leukemia[J]. Clin Cancer Res,

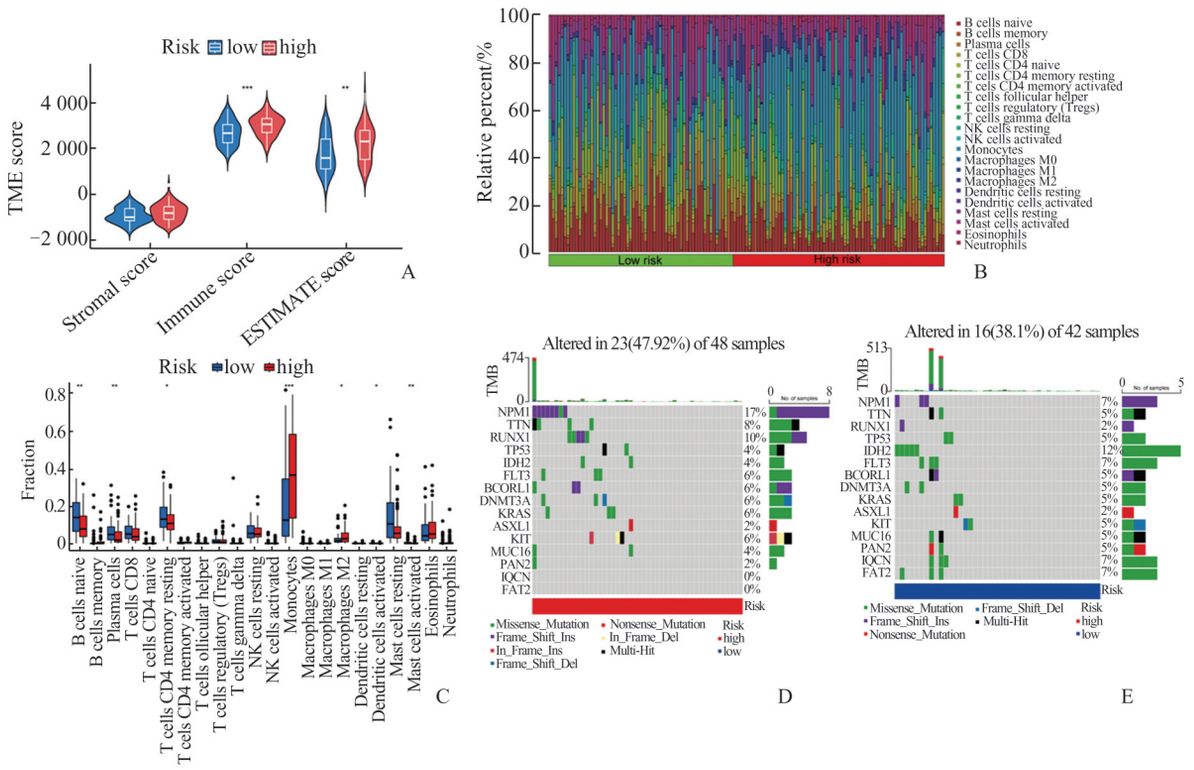


图 5 肿瘤免疫微环境分析

A. 免疫浸润评分;B、C. 免疫细胞比例分析;D、E. 细胞突变谱分析。$^{*}P<0.05$;$^{**}P<0.01$;$^{***}P<0.001$。

2020, 26(1): 54-60.

[3] KAYSER S, LEVIS M J. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia[J]. Br J Haematol, 2022, 196(2): 316-328.

[4] LIU X G, NIE L T, ZHANG Y L, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25: 404-414.

[5] PARDIEU B, PASANISI J, LING F, et al. Cystine uptake inhibition potentiates front-line therapies in acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2022, 36: 1585-1595.

[6] HUANG Z, ZHOU J K, PENG Y, et al. The role of long noncoding RNAs in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 77.

[7] LIAO H M, HE B C. Predictive value of cuproptosis and disulfidptosis-related lncRNA in head and neck squamous cell carcinoma prognosis and treatment[J]. Heliyon, 2024, 10(18): e37996.

[8] THAPA R, GOYAL A, GUPTA G, et al. Recent developments in the role of protocatechuic acid in neurodegenerative disorders[J]. Excli J, 2023, 22: 595-599.

[9] CHENG S, WANG X, YANG S, et al. Identification of novel disulfidptosis-related lncRNA signatures to predict the prognosis and immune microenvironment of skin cutaneous melanoma patients[J]. Skin Res Technol, 2024, 30(7): e13814.

[10] PENG C L, ZHAO X J, WEI C C, et al. LncRNA HOTAIR promotes colon cancer development by down-regulating miRNA-34a[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(13): 5752-5761.

[11] KAWASAKI Y, MIYAMOTO M, ODA T, et al. The novel lncRNA *CALIC* upregulates AXLto promote colon cancer metastasis[J]. EMBO Rep, 2019, 20(8): e47052.

[12] FORREST M E, SAIAKHOVA A, BEARD L, et al. Colon cancer-upregulated long non-coding RNA lincDUSP regulates cell cycle genes and potentiates resistance to apoptosis[J]. Sci Rep, 2018, 8: 7324.

[13] ZHOU L, ZHANG Q, DENG H, et al. The SNHG1-centered *CeRNA* network regulates cell cycle and is a potential prognostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Tohoku J Exp Med, 2022, 258(4): 265-276.

[14] TAN Y T, LIN J F, LI T, et al. LncRNA-mediated posttranslational modifications and reprogramming of energy metabolism in cancer[J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(2): 109-120.

[15] FAN Q, WU G B, CHEN M, et al. Analysis of disulfidptosis- and cuproptosis-related LncRNAs in modulating the immune microenvironment and chemosensitivity in colon adenocarcinoma[J]. IET Syst Biol, 2024, 18(2): 55-75.

[16] SAMUEL V P, MOGLAD E, AFZAL M, et al. Ex-

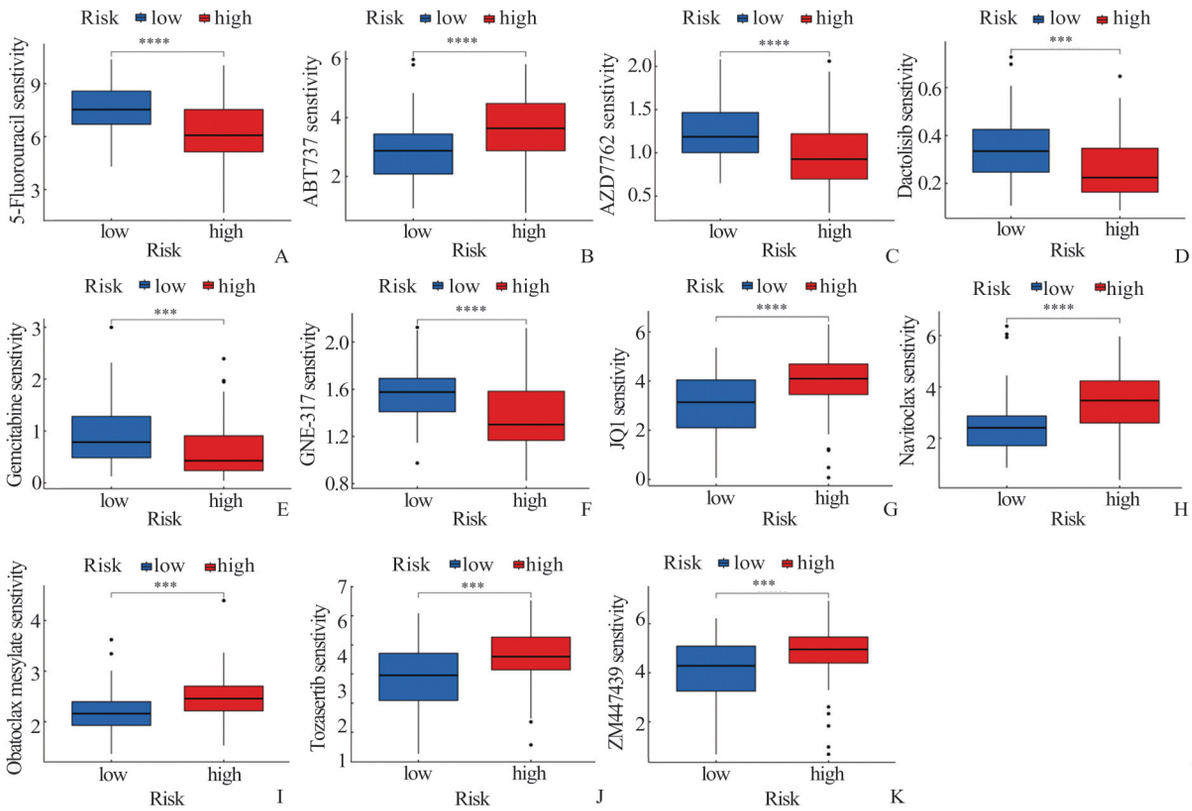


图 6　药物敏感性分析

A. 5-氟尿嘧啶；B. ABT-737；C. AZD7762；D. 达沙替尼；E. 吉西他滨；F. GNE-317；G. JQ1；H. Navitoclax；I. 奥沙利铂；J. 拓扑替康；K. ZM447439。$^{***}P<0.001$；$^{****}P<0.000\ 1$。

ploring Ubiquitin-specific proteases as therapeutic targets in Glioblastoma[J]. Pathol Res Pract, 2024, 260: 155443.

[17] BHANSALI R S, PRATZ K W, LAI C. Recent advances in targeted therapies in acute myeloid leukemia [J]. J Hematol Oncol, 2023, 16(1): 29.

[18] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[19] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death: Recommendations of the nomenclature committee on cell death 2018[J]. Cell Death Differ, 2018, 25: 486-541.

[20] WANG Y, LU G, XUE X, et al. Characterization and validation of a ferroptosis-related LncRNA signature as a novel prognostic model for lung adenocarcinoma in tumor microenvironment[J]. Front Immunol, 2022, 13: 903758.

[21] NÖSSING C, RYAN K M. 50 years on and still very much alive: 'Apoptosis: A basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics'[J]. Br J Cancer, 2023, 128: 426-431.

[22] YUAN M, WANG Y, SUN Q, et al. Identification of a nine immune-related lncRNA signature as a novel diagnostic biomarker for hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9798231.

[23] WANG Y, XU R, ZHANG D, et al. Circ-ZKSCAN1 regulates FAM83A expression and inactivates MAPK signaling by targeting miR-330-5p to promote non-small cell lung cancer progression[J]. Transl Lung Cancer Res, 2019, 8(6): 862-875.

[24] REN W, YUAN Y, CHEN X, et al. Identification and validation of long non-coding RNA LCIIAR as a biomarker in LUAD[J]. Front Oncol, 2022, 12: 933071.

[25] LIU Y, LIANG L, JI L, et al. Potentiated lung adenocarcinoma (LUAD) cell growth, migration and invasion by lncRNA DARS-AS1 *via* miR-188-5p/KLF12 axis [J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(19): 23376-23392.

[26] SHI D, QU Q, CHANG Q, et al. A five-long non-coding RNA signature to improve prognosis prediction of clear cell renal cell carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(35): 58699-58708.

[27] MA J, LIN X, WANG X, et al. Reconstruction and analysis of the immune-related LINC00987/A2M axis in lung adenocarcinoma[J]. Front Mol Biosci, 2021, 8: 644557.

（下转第 1448 页）