DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.0058　　**文章编号** 1671-8852(2025)05-0630-07

基于TCGA数据库构建坏死性凋亡相关lncRNA模型评估子宫内膜癌预后

蔡　婷[1]　赵丽娟[2]　陈　煌[2]
[1]湖北省襄阳市南漳县人民医院妇科　湖北　襄阳　441514；
[2]武汉市第八医院妇产科　湖北　武汉　430012

摘要　*目的*：构建基于坏死性凋亡相关长链非编码RNA（NRlncRNA）的预后模型，并评估其在子宫内膜癌（EC）患者中的应用，为患者的个性化治疗提供理论依据。*方法*：从TCGA数据库中获取EC患者的转录组数据和临床信息，筛选出与坏死性凋亡相关的lncRNA。采用单因素Cox回归、多因素Cox回归及LASSO回归分析构建多基因风险评分模型。通过Kaplan-Meier生存分析、ROC曲线分析等方法评估模型的预测能力，并在不同临床亚组中进行验证。*结果*：筛选出与坏死性凋亡相关的1 020个lncRNA，并通过回归分析构建了7个lncRNA的预后模型。模型在训练集、测试集及整个数据集中显示出较高的预测准确性。Kaplan-Meier生存分析显示高风险组与低风险组患者生存率显著不同（$P<0.001$）。ROC曲线分析结果表明，模型在1年、3年和5年的AUC值分别为0.731、0.732和0.739，表明该模型具有良好的预后预测性能。*结论*：本研究成功构建了基于坏死性凋亡相关lncRNA的预后模型，具有较高的预测准确性和临床适用性，为EC患者的个性化预后评估和靶向治疗提供了新的理论支持。

关键词　子宫内膜癌；坏死性凋亡；长链非编码RNA；TCGA数据库；预后模型
中图分类号　R737.6
文献标识码　A　　**开放科学（资源服务）标识码（OSID）：**

Development of a prognostic model based on necroptosis-related lncRNAs in endometrial cancer using TCGA database

CAI Ting[1], ZHAO Lijuan[2], CHEN Huang[2]
[1]Dept. of Gynecology, Nanzhang People's Hospital, Xiangyang 441514, Hubei, China;
[2]Dept. of Gynecology, The Eighth Hospital of Wuhan, Wuhan 430012, Hubei, China

Abstract

Objective: To construct a prognostic model based on necroptosis-related long noncoding RNA (NRlncRNA) and evaluate its application in patients with endometrial cancer (EC) and provide a theoretical basis for the personalized treatment of patients. **Methods:** EC patients' transcriptome data and clinical information were obtained from the TCGA database, and lncRNAs related to necroptosis were screened. Univariate Cox regression, multivariate Cox regression, and LASSO regression analysis were used to construct a polygenic risk scoring model. The model's predictive ability was evaluated using Kaplan-Meier survival analysis and ROC curve analysis, and was validated across different

课题来源：武汉市第八医院科研项目资助（编号：YX24Q02;YX24Y02）
作者简介：蔡婷，女，1979—，副主任医师，主要从事妇科肿瘤研究，E-mail：1410452927@qq.com
通信作者：陈煌，男，1993—，医学硕士，主治医师，主要从事妇科肿瘤、肿瘤免疫等相关研究，E-mail：18120564585@163.com

clinical subgroups. **Results:** A total of 1 020 lncRNAs related to necroptosis were screened, and prognostic models of 7 lncRNAs were constructed by regression analysis. The model demonstrated high prediction accuracy across the training set, test set, and the entire dataset. Kaplan-Meier survival analysis revealed a significant difference in survival between the high-risk and low-risk patient groups ($P<0.001$). Results from ROC curve analysis indicated that the model's AUC values at 1, 3, and 5 years were 0.731, 0.732, and 0.739, respectively, attesting to its robust prognostic prediction performance. **Conclusion:** This study successfully constructed a prognostic model based on necroptosis-related lncRNA, which has high predictive accuracy and clinical applicability and provides new theoretical support for personalized prognostic evaluation and targeted treatment of EC patients.

Key Words　Endometrial Carcinoma; Necroptosis; Long Noncoding RNA; TCGA Database; Prognostic Model

子宫内膜癌(endometrial cancer,EC)是妇科肿瘤中最常见的类型之一,约占所有妇科恶性肿瘤的7%[1]。子宫内膜癌的治疗主要依赖手术,同时结合放疗、化疗和激素治疗等综合手段,具体方案需根据患者的病理诊断和组织学类型决定。手术对大多数早期子宫内膜癌患者有效,但对于Ⅲ期和Ⅳ期患者,预后仍然较差,其5年总生存率分别为47%～69%和15%～17%[2]。此外,部分患者在手术后仍面临复发或转移的风险,约30%以上的术后患者会出现远处转移,生存率显著下降[3]。因此,早期识别那些具有复发及高转移风险的患者,对于改善治疗效果和预后具有至关重要的意义。近年来的研究[4]发现,子宫内膜癌的发生和发展与多种分子机制密切相关,包括基因突变、表观遗传修饰、细胞信号通路紊乱等。尤其是PI3K/AKT和Wnt信号通路的异常激活在子宫内膜癌中占据重要地位。同时,肿瘤微环境的复杂性,包括免疫逃逸和炎症反应,也被认为对子宫内膜癌的进展具有关键作用[5]。

坏死性凋亡是一种独特的编程性细胞死亡形式,其与细胞焦亡、凋亡和自噬有着密切的交互作用[6]。在肿瘤研究领域,坏死性凋亡因其能够通过促进肿瘤细胞死亡或增强抗肿瘤免疫反应而备受关注[7]。此外,坏死性凋亡的分子调控网络,包括RIPK1、RIPK3和MLKL等关键蛋白,与肿瘤的生长、侵袭和转移密切相关[8-9]。

长链非编码RNA(long non-coding RNA,lncRNA)作为重要的表观遗传调控分子,在调节坏死性凋亡的过程中扮演了关键角色[10]。异常表达的lncRNA可影响细胞的多种细胞和生理功能,如细胞周期、迁移、侵袭、增殖、多药耐药性[11]。研究[12]表明,某些lncRNA能够通过直接靶向关键信号分子或间接调节相关基因表达,影响坏死性凋亡的发生和调控。然而,在子宫内膜癌中,坏死性凋亡相关lncRNA的功能和机制仍未完全阐明。因此,构建与坏死性凋亡相关的lncRNA预后模型,对EC患者的风险评估和个性化治疗具有重要意义。

1　材料与方法

1.1　数据获取　从TCGA数据库(https://portal.gdc.cancer.gov/repository)下载EC患者的转录组数据和相应的临床信息。将数据处理为FPKM格式,并排除缺失重要临床信息或随访时间过短的样本。最终获取了554例子宫内膜癌样本和23例癌旁组织样本的转录组数据。

1.2　坏死性凋亡相关基因筛选　从已发表的文献[13]和数据库中获取坏死性凋亡相关基因67个。通过Pearson相关分析,筛选与坏死性凋亡相关基因显著相关的lncRNA(相关性系数$|R|>0.4$,$P<0.001$)。本研究所使用的实验数据均来自公开可获取的数据库,遵循了TCGA数据访问政策和出版指南的相关规定,因此不需要经过伦理委员会的审查或获得伦理批准。

1.3　模型构建　应用单因素Cox回归分析筛选出与EC患者总生存期(OS)显著相关($P<0.05$)的lncRNA,共筛选出1 020个具有预后意义的lncRNA,随后将其纳入Cox比例风险回归分析。然后,利用LASSO回归缩小候选lncRNA范围。最终保留7个lncRNA及其系数,通过glmnet R包建立预后模型。根据风险评分中值将TCGA UCEC患者分为低风险及高风险亚组,利用R包survival、survminer及pheatmap进行生存分析,分别比较训练集、测试集及所有集中两组间的生存概率、风险评分分布、生存状态。

1.4 模型验证 通过Kaplan-Meier(K-M)生存分析评估高低风险组患者的生存差异,并利用时间依赖性ROC曲线计算模型的预测能力[曲线下面积(*AUC*)值]。在不同临床亚组中采用log-rank检验比较生存曲线,并使用Cox比例风险模型进行显著性验证。此外,采用Bootstrapping方法(重复抽样1 000次)评估模型的稳健性,确保结果的可靠性。同时,使用校准曲线和Harrell的一致性指数(C-index)进一步验证模型在预测不同时间点生存率时的准确性。这些分析增强了模型的适用性和科学严谨性。

1.5 统计学分析 数据处理和统计分析采用R软件(版本4.4.2)和Perl软件(版本5.32.1.1)。正态分布的数据以均数±标准差表示,非正态分布的数据以中位数和四分位间距表示。正态性检验使用Shapiro-Wilk检验。两组间的差异比较采用Mann-Whitney *U*检验或Wilcoxon秩和检验。分类变量的组间差异通过卡方检验或Fisher确切检验进行评估。变量间的相关性分析使用Spearman相关系数。生存分析中,不同亚组的K-M曲线差异通过对数秩检验(log-rank)进行比较。除非特别说明,以双侧$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 坏死性凋亡相关lncRNA的筛选 共纳入了541名子宫内膜癌患者(去除3名重复的患者),并以1∶1的比例将其随机分配到训练组($n=271$)或测试组($n=270$)。所有子宫内膜癌患者的临床病理信息见表1。

表1 训练队列和验证队列之间的临床病理学特征(例)

特征	TCGA训练组($n=271$)	TCGA测试组($n=270$)	*P*
年龄/岁			0.591 0
>65	114	121	
≤65	157	149	
Stage分期			0.232 0
Stage Ⅰ	172	165	
Stage Ⅱ	23	29	
Stage Ⅲ	57	66	
Stage Ⅳ	19	10	
Grade分期			0.748 5
G1	53	46	
G2	60	61	
G3	158	163	
生存状态			0.571 2
存活	225	229	
死亡	46	41	

2.2 预后模型的构建 训练组和测试组之间的临床特征差异没有统计学意义。从文献综述[13]中筛选出了67个与坏死性凋亡相关的基因,并利用Pearson相关性检验,对1 020个lncRNA进行了鉴定(图1)。R包"limma"筛选EC样本与正常样本间差异表达的lncRNAs,共筛选出肿瘤样本和正常样本之间差异表达的434个lncRNA,图1A中显示差异表达的热图,火山图如图1B所示。

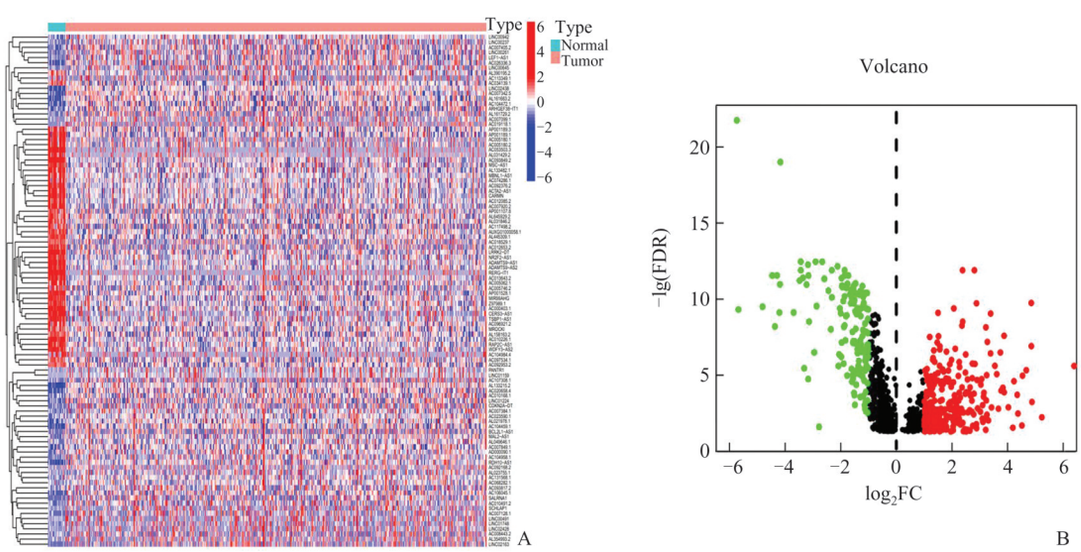


图1 差异表达分析结果

A.热图:显示灰度图相关lncRNA在正常子宫内膜组织与子宫内膜癌组织中的表达差异。红色表示高表达,蓝色表示低表达。样本分组信息位于顶部,红色代表肿瘤样本,蓝色代表正常样本;B.火山图:红点表示显著上调的lncRNA($log_2FC>1$,FDR<0.05),绿点表示显著上调的lncRNA($log_2FC<-1$,FDR<0.05),黑点表示无显著变化的lncRNA

对训练集采用了 Lasso-Cox 回归确定了具有最高预后价值的 lncRNA，并使用 10 折交叉验证以获得最优模型，最后 7 个 lncRNA 被筛选在多因素 Cox 比例风险模型中（图 2）。通过多因素 Cox 回归分析构建了如下风险评分模型：Risk Score=1.028×AC007014.2+0.520×AC073046.1+0.604×AF131215.5+1.131×AP001189.3+0.316×LINC01224+1.844×LNX1-AS2−1.156×AC022706.1。

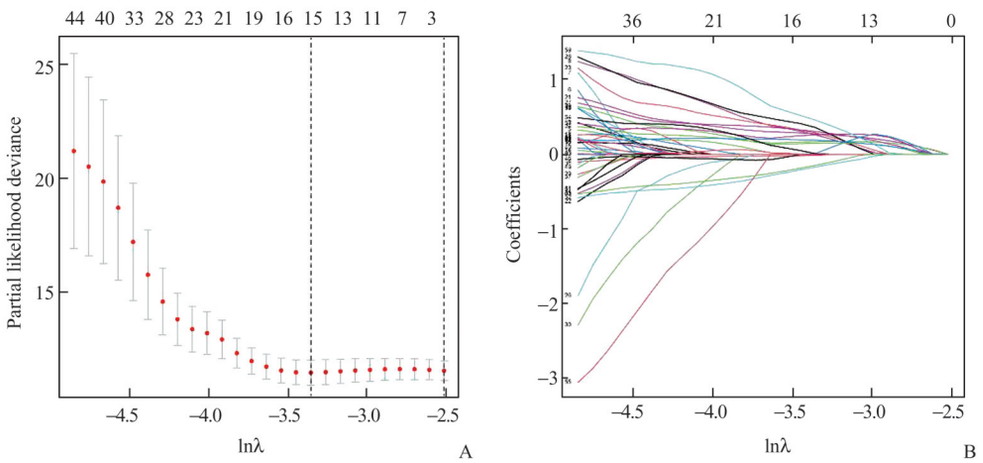


图 2　LASSO 回归分析筛选结果相关 lncRNA

A. LASSO 回归的偏似然偏差（Partial Likelihood Deviance）曲线：横轴为对数 Lambda 值（lnλ），纵轴为偏似然偏差。红点表示每个 λ 值对应的偏差均值，偏差垂直虚线分别代表最差偏差处的 λ 值选择的基准：左侧为最小偏差处的 λ 值，右侧为 λ 值在偏差范围内的最简模型；B. LASSO 回归路径图：横轴为 lnλ，纵轴为回归系数（Coefficients）。每条曲线代表一个 lncRNA 的回归系数随 λ 值变化的轨迹。随着值的增加，部分 lncRNA 的回归速度逐渐趋于零，最终筛选出最佳预测

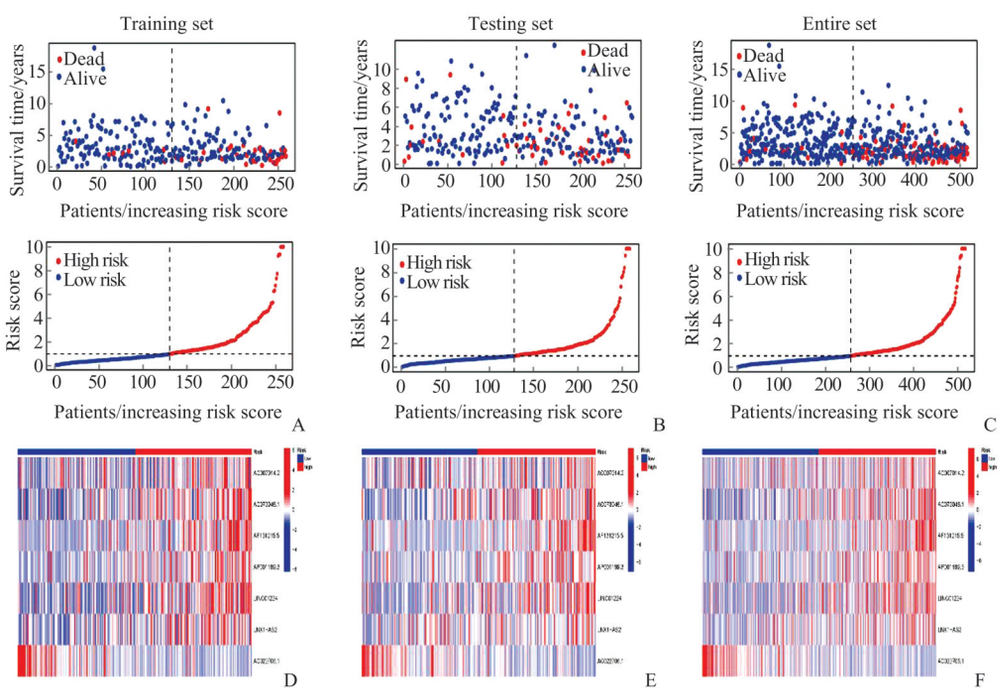


图 3　不同队列中高低风险组子宫内膜癌患者的风险曲线及 NRlncRNA 表达的热图

A. 训练集总生存风险评分、生存时间和生存状态；B. 测试集总生存风险评分、生存时间和生存状态；C. 总集合中总生存风险评分、生存时间和生存状态；D～F. 训练集、测试集和总集合 7 个 NRlncRNA 表达热图，每个方块代表一个临床样本，其颜色与基因表达有关。基因表达越高，颜色越深（红色代表上调基因，蓝色代表下调基因）

2.3　模型的预测性能　本研究根据中位风险评分将测试集中和整个集合中的子宫内膜癌样本分为高风险组和低风险组，高风险组的患者死亡风险高于低风险组患者，高风险评分的患者死亡人数较高（图 3B、3C）。热图揭示了 NRlncRNA 在测试集和整个集合中的高风险和低风险组之间的差异表达

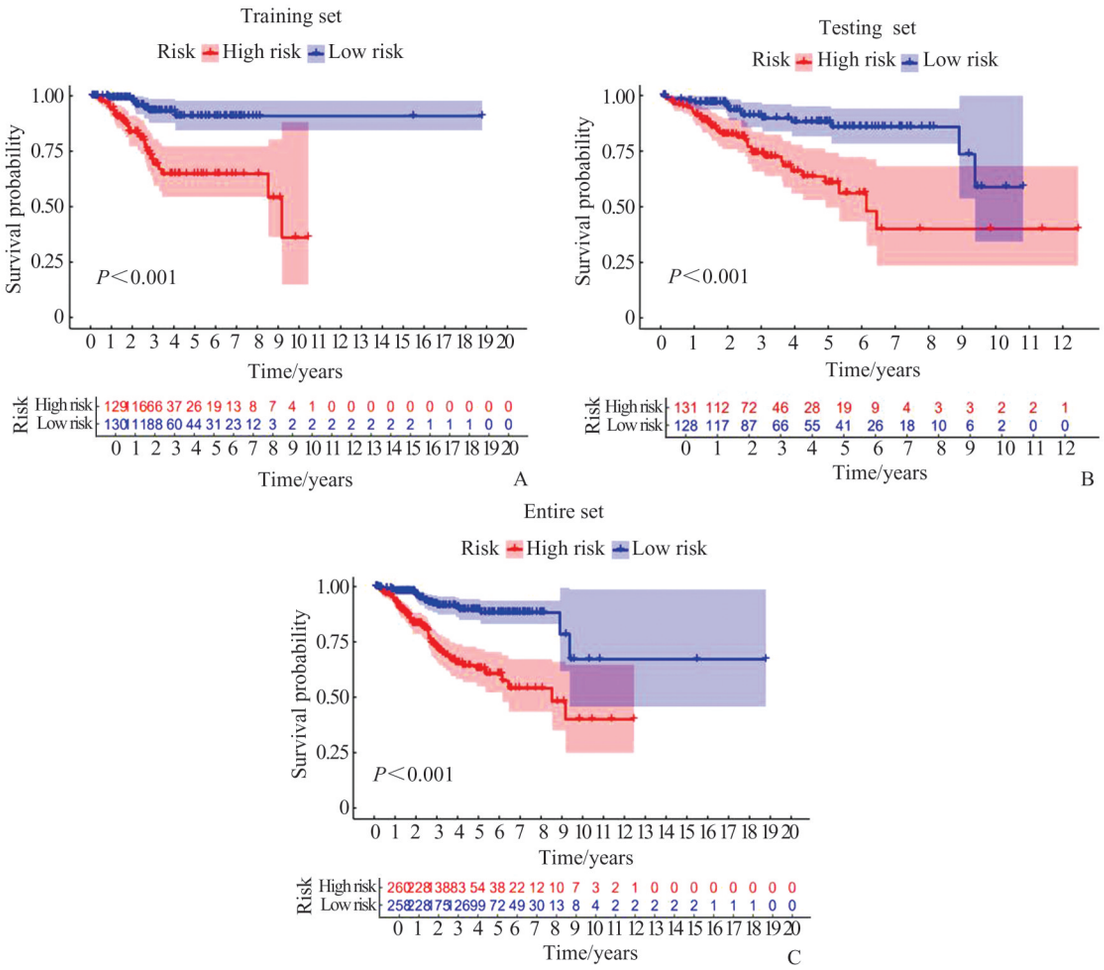


图4 不同队列中预后模型的评估

A. 训练集K-M生存曲线;B. 测试集K-M生存曲线;C. 总集合K-M生存曲线

(图3E~3F),结果与训练集一致。

Kaplan-Meier生存分析显示,在不同队列分组中高风险组患者的总体生存显著低于低风险组($P<0.001$,图4)。ROC曲线分析显示,模型在1年、3年和5年的AUC值分别为0.731、0.732和0.739(图5)。风险评分和临床特征的1年ROC曲线AUC值分别为0.731、0.584、0.720。多条ROC曲线表明,结合临床变量和风险评分后的列线图评分优于任何单一变量的评分。

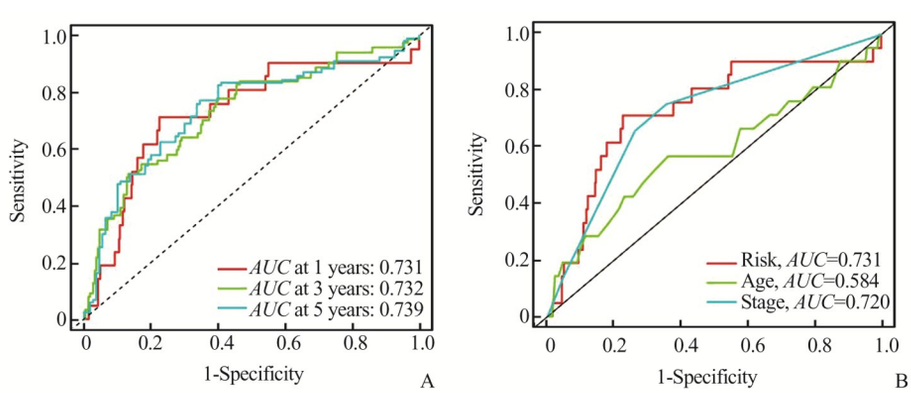


图5 ROC曲线

A. 1年、3年和5年预后特征的ROC曲线;B. 风险评分和临床特征的1年ROC曲线

2.4　临床亚组验证　根据患者的年龄分组（≤60 岁和＞60 岁）并进行生存分析。在两个年龄亚组中，高风险组的生存率均显著低于低风险组，验证了模型在不同年龄亚组中的适用性和预测能力（$P<0.001$），见图 6。

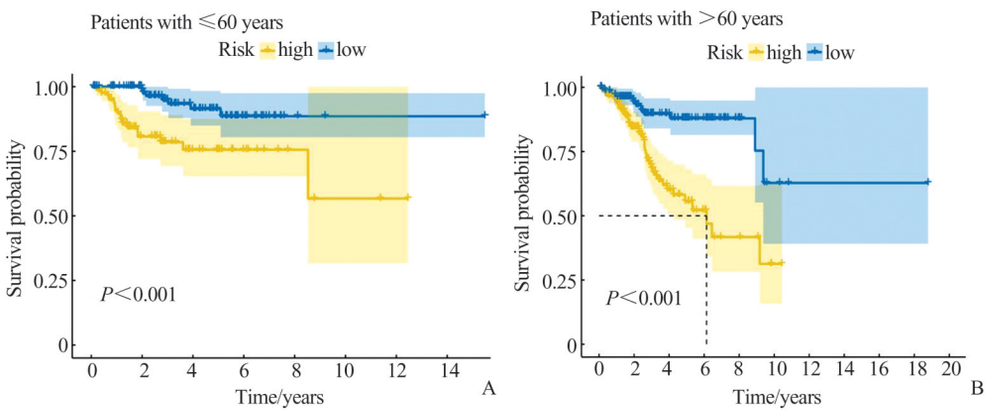


图 6　lncRNA 风险模型与不同临床亚组 K-M 生存曲线分层

A. 年龄≤60 岁患者的 K-M 曲线；B. 年龄＞60 岁患者的 K-M 曲线

2.5　列线图与校准曲线分析　为进一步验证模型的临床实用性，构建了列线图（图 7）并进行校准曲线分析。列线图能够直观展示年龄、分期及风险评分对患者预后预测的贡献，其中风险评分在总分值中占主导作用。校准曲线显示模型预测的 1 年、3 年和 5 年生存率与实际生存率具有良好一致性，尤其在 3 年和 5 年的预测中表现出较高的拟合度。这进一步证明了模型的临床适用性和稳定性，见图 7。

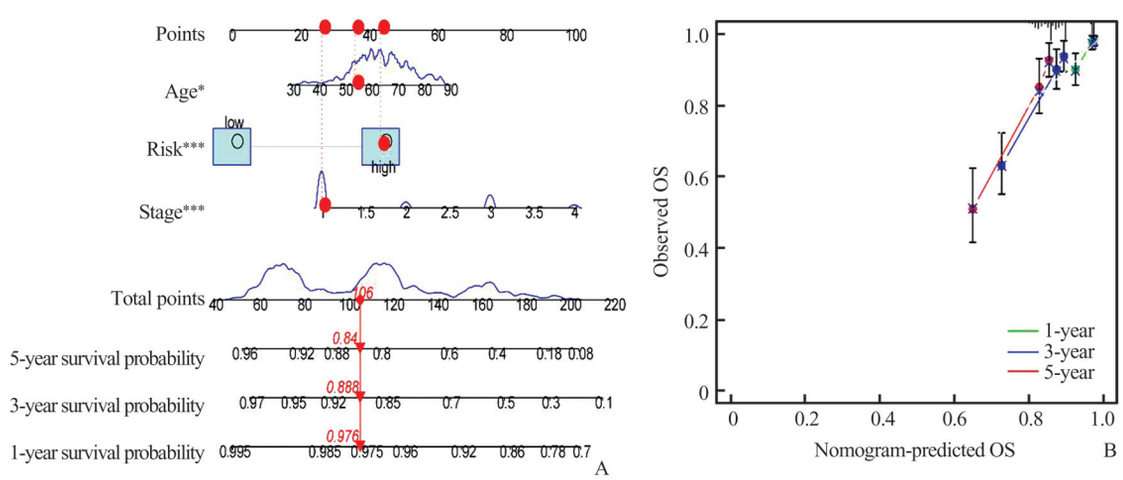


图 7　列线图的构建与验证

A. 综合临床病理特征（年龄、等级和风险评分）的列线图；B. 1 年、3 年和 5 年校准曲线；$^{*}P<0.05$，$^{***}P<0.001$

3　讨论

随着计算机技术和人工智能在医学生物学领域的不断发展，基于 TCGA 和 Gene Expression 等公共数据集的生物信息学分析已成为探索各种疾病的必要工具之一。近年来，基于生物信息学分析的风险特征用于预测癌症患者预后变得越来越流行[14]。尽管有利用 NRG 或 lncRNA 的特征来预测癌症患者（如结肠癌、胃癌和胰腺腺癌）的预后[15]，但本研究是首次详细探索子宫内膜癌中的 lncRNA 模型，这可用于指导 EC 患者的临床个性化治疗。

本研究基于 TCGA 数据库构建了一个与坏死性凋亡相关的 lncRNA 预后模型，并验证了其在子宫内膜癌患者中的适用性。通过多种生物信息学分析和统计方法，本研究发现坏死性凋亡相关 lncRNA 不仅与患者的预后密切相关，还可能在调控肿瘤生物学行为中发挥重要作用。

坏死性凋亡作为一种独特的细胞死亡形式，在肿

瘤微环境中的作用越来越受到关注。本研究首先通过公开发表的文献获取NRGs,并基于共表达分析和单因素Cox分析筛选出434个具有预后价值的lncRNA,筛选出7个关键lncRNA(AC007014.2、AC073046.1、AF131215.5、AP001189.3、LINC01224、LNX1-AS2、AC022706.1)。lncRNA近年来因其在表观遗传调控中的作用而备受瞩目。许多lncRNA被证实能够调节坏死性凋亡过程,例如通过与RIPK3结合或影响MLKL的活化状态来介导细胞死亡。本研究中识别的关键lncRNA如LINC01224和AP001189.3,可能通过靶向上述分子途径参与坏死性凋亡调控。此外,这些lncRNA还可能通过影响肿瘤代谢、炎症反应及免疫逃逸等机制间接调控肿瘤生长。

值得注意的是,本研究验证了坏死性凋亡相关lncRNA预后模型在不同临床亚组(如年龄)中的适用性。该结果表明,坏死性凋亡相关lncRNA可能是跨越多种临床背景的普遍生物标志物。然而,仍需在更大规模的多中心临床数据中进一步验证其稳定性和适用性。此外,模型的预测性能显示,风险评分显著优于传统的临床变量(如年龄和分期),这为个性化治疗方案的制定提供了新的方向。通过联合坏死性凋亡通路靶点药物,可能有望进一步提高子宫内膜癌的治疗效果。

未来的研究可以进一步探讨本研究中识别的lncRNA在分子水平上的具体功能,特别是它们在坏死性凋亡和肿瘤免疫调控中的作用。此外,将模型结果与其他数据(如蛋白质组学或代谢组学)相结合,可能有助于全面揭示坏死性凋亡相关lncRNA的功能网络和潜在治疗价值。

参考文献

[1] MCCLUGGAGE W G, BOSSE T, GILKS C B, et al. FIGO 2023 endometrial cancer staging: Too much, too soon?[J]. Int J Gynecol Cancer, 2024, 34(1): 138-143.

[2] FRANCOEUR A A, FONTENONT V, TEWARI K S. Treatment options in the advanced and recurrent setting for endometrial cancer: An update[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2024, 24(8): 731-744.

[3] PADOS G, ZOUZOULAS D, TSOLAKIDIS D. Recent management of endometrial cancer: A narrative review of the literature[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1244634.

[4] LI H F, SUN L W, ZHUANG Y, et al. Molecular mechanisms and differences in lynch syndrome developing into colorectal cancer and endometrial cancer based on gene expression, methylation, and mutation analysis[J]. Cancer Causes Contr, 2022, 33(4): 489-501.

[5] REN F, WANG L F, WANG Y, et al. Single-cell transcriptome profiles the heterogeneity of tumor cells and microenvironments for different pathological endometrial cancer and identifies specific sensitive drugs[J]. Cell Death Dis, 2024, 15: 571.

[6] MEIER P, LEGRAND A J, ADAM D, et al. Immunogenic cell death in cancer: Targeting necroptosis to induce antitumour immunity[J]. Nat Rev Cancer, 2024, 24: 299-315.

[7] TONG X, TANG R, XIAO M, et al. Targeting cell death pathways for cancer therapy:Recent developments in necroptosis, pyroptosis, ferroptosis, and cuproptosis research[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 174.

[8] LIAO C Y, LI G, KANG F P, et al. Necroptosis enhances 'don't eat me' signal and induces macrophage extracellular traps to promote pancreatic cancer liver metastasis[J]. Nat Commun, 2024, 15: 6043.

[9] CHO M G, KUMAR R J, LIN C C, et al. MRE11 liberates cGAS from nucleosome sequestration during tumorigenesis[J]. Nature, 2024, 625: 585-592.

[10] ZHANG T, HEI R, HUANG Y, et al. Construction and experimental validation of a necroptosis-related lncRNA signature as a prognostic model and immune-landscape predictor for lung adenocarcinoma[J]. Am J Cancer Res, 2023, 13(9): 4418-4433.

[11] HE J Y, ZHU S M, LIANG X, et al. LncRNA as a multifunctional regulator in cancer multi-drug resistance [J]. Mol Biol Rep, 2021, 48(8): 1-15.

[12] XU Y, ZHENG Q, ZHOU T, et al. Necroptosis-related LncRNAs signature and subtypes for predicting prognosis and revealing the immune microenvironment in breast cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 887318.

[13] WANG N, LIU D. Identification and validation a necroptosis-related prognostic signature and associated regulatory axis in stomach adenocarcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14: 5373-5383.

[14] 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.

[15] WU Z, HUANG X, CAI M, et al. Novel necroptosis-related gene signature for predicting the prognosis of pancreatic adenocarcinoma[J]. Aging (Albany NY), 2022, 14(2): 869-891.

(2025-01-15收稿)
编辑 沈建国