

ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2022 年 7 月 28 日 第 30 卷 第 14 期 (Volume 30 Number 14)



14/2022

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



述评

- 605 Barrett食管危险因素的研究进展
马韶泽, 陈鸿鑫, 梁振东, 祁兴顺
- 614 肉瘤样肝内胆管细胞癌的临床诊治策略
盛霞, 秦建民

基础研究

- 623 基于铁死亡相关lncRNA构建肝细胞癌预后模型
王海明, 何基安, 王建华
- 631 松果菊苷通过抗炎和抗氧化作用改善急性胰腺炎模型大鼠的胰腺损伤
宁易平, 牟莉, 李柯
- 639 circ_0000527和miR-1253在结直肠癌组织中的表达及其对直肠癌SW620细胞增殖、迁移及侵袭的影响
李莹, 桑怡, 吴微华

临床研究

- 647 超声内镜在结直肠及周围病变评估中的临床应用分析
唐曦平, 陈金凤, 刘爱群, 沈妍华, 黄月丽

消 息

- 622 《世界华人消化杂志》栏目设置
630 《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》书讯
638 《世界华人消化杂志》正文要求

封面故事

王凯峰, 医学博士, 主任医师(内聘). 上海交通大学医学院附属仁济医院肿瘤科医师、上海仁济医院宁波医院肿瘤科执行主任、宁波市杭州湾医院肿瘤防治中心执行主任、上海交通大学医学院教学督导. 先后主持并作为骨干参加国家自然科学基金(重点项目)、省级自然科学基金、浙江大学青年教师基金、省级教育厅研究项目、省级卫生科技发展项目等相关项目10项. 擅长恶性肿瘤的微创治疗如射频消融和纳米刀等相关治疗、肿瘤姑息治疗、特别是在中晚期消化道肿瘤、呼吸道肿瘤综合治疗方面有深入研究及诊治经验, 在肿瘤营养支持、癌痛治疗等方面也有较高造诣并开展了一系列临床研究, 取得了显著成果.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2022-07-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 30 Number 14 July 28, 2022

EDITORIAL

- 605 Risk factors for Barrett's esophagus: Recent advances
Ma SZ, Chen HX, Liang ZD, Qi XS
- 614 Clinical diagnosis and treatment strategies for sarcomatoid intrahepatic cholangiocarcinoma
Sheng X, Qin JM

BASIC RESEARCH

- 623 Development of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on ferroptosis-related lncRNAs
Wang HM, He JA, Wang JH
- 631 Echinacoside alleviates pancreatic injury via exerting anti-inflammatory and anti-oxidant activities in a rat model of acute pancreatitis
Ning YP, Mou L, Li K
- 639 Circ_0000527 regulates proliferation, migration, and invasion of colorectal cancer SW620 cells by targeting miR-1253
Li Y, Sang Y, Wu WH

CLINICAL RESEARCH

- 647 Clinical application of endoscopic ultrasonography in evaluation of colorectal and peri-colorectal lesions
Tang XP, Chen JF, Liu AQ, Shen YH, Huang YL

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 30 Number 14 July 28, 2022

COVER

Editor-in-Chief of *World Chinese Journal of Digestology*, Kai-Feng Wang, Chief Physician, M.D., Department of Oncology, Shanghai Jiaotong University School of Medicine Affiliated Renji Hospital, No. 160 of Pujian Road, Pudong New Area, Shanghai 200000, China. wangkf2000@zju.edu.cn

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
Proof Editor: *Xu Guo*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993
Renamed on January 25, 1998
Publication date July 28, 2022

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2022 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

基于铁死亡相关lncRNA构建肝细胞癌预后模型

王海明, 何基安, 王建华

王海明, 何基安, 王建华, 北辰中医医院外科 天津市 300400

王海明, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向为肝癌与免疫.

作者贡献分布: 此课题由王海明设计; 数据获取、数据统计和文章撰写由王海明和何基安共同完成; 王建华负责最终审校.

通讯作者: 王海明, 主治医师, 300400, 天津市北辰区京津路436号, 天津市北辰区中医医院普外科. whmishere@126.com

收稿日期: 2022-04-24

修回日期: 2022-05-26

接受日期: 2022-06-21

在线出版日期: 2022-07-28

Development of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on ferroptosis-related long non-coding RNAs

Hai-Ming Wang, Ji-An He, Jian-Hua Wang

Hai-Ming Wang, Ji-An He, Jian-Hua Wang, Department of General Surgery, Beichen Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300400, China

Corresponding author: Hai-Ming Wang, Attending Physician, Department of General Surgery, Beichen Hospital of Traditional Chinese Medicine, No. 436 Jingjin Road, Beichen District, Tianjin 300400, China. whmishere@126.com

Received: 2022-04-24

Revised: 2022-05-26

Accepted: 2022-06-21

Published online: 2022-07-28

Abstract

BACKGROUND

Long non-coding RNAs (lncRNAs) play a key regulatory role in modulating gene expression and are closely related to iron death. At present, biomarkers for hepatocellular

carcinoma (HCC) based on iron death-related lncRNAs are rarely studied.

AIM

To explore the prognostic significance of ferroptosis-related lncRNAs in HCC, and to develop a survival prognosis prediction model for HCC to provide a basis for its individualized treatment and immune research.

METHODS

HCC transcriptome data and clinical information were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and ferroptosis-related genes were obtained from the FerrDb database. Ferroptosis-related lncRNAs were screened by co-expression method, and R software was used to perform differential analysis of ferroptosis genes and their related lncRNAs. Cox regression analysis was used to screen out ferroptosis-related lncRNAs related to the prognosis of HCC, and to construct a prediction model of survival and prognosis for HCC patients. Survival analysis, univariate and multivariate independent prognostic analyses, and ROC curve analysis were performed to verify the accuracy and practicability of the prediction model. ssGSEA enrichment analysis was performed to evaluate the immune response in high and low risk groups.

RESULTS

A total of 147 ferroptosis-related lncRNAs were obtained. Survival analysis showed that the survival rate of the high-risk group was significantly lower than that of the low-risk group ($P < 0.001$). Independent prognostic analysis showed that the model risk score was an independent risk factor predicting the prognosis of HCC patients. Immune function analysis showed that the immune cell lysis activity and type II interferon response were suppressed in the high-risk group, while the MHC class II molecular pathway was highly reactive in the high-risk group.

CONCLUSION

A prediction model based on ferroptosis-related lncRNA has been constructed for HCC patients, which provides a theoretical basis for clinical evaluation of the prognosis of HCC patients, and for targeted therapy related to ferroptosis levels.

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Ferroptosis; lncRNA; Hepatocellular carcinoma

Citation: Wang HM, He JA, Wang JH. Development of a prognostic model for hepatocellular carcinoma based on ferroptosis-related lncRNAs. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2022; 30(14): 623-630
URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/623.htm>
DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.623>

摘要

背景

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在基因表达过程中发挥着关键调控作用, 与铁死亡过程存在着密切关系。目前肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)中基于铁死亡相关lncRNA作为生物标志物研究鲜见。

目的

探讨铁死亡相关lncRNA与HCC之间的相关性, 并构建HCC生存预后预测模型, 为其个体化治疗和免疫研究提供依据。

方法

利用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库下载HCC转录组数据与临床信息, 利用FerrDb数据库下载铁死亡基因, 通过共表达方法筛选出铁死亡相关lncRNA, 利用R软件对铁死亡基因和其相关lncRNA进行差异分析。利用Cox回归分析筛选出与HCC预后相关的铁死亡相关lncRNA, 构建HCC患者生存预后预测模型。计算TCGA数据库中各HCC样本的预测模型风险值, 根据风险值中位数分为高低风险组。利用生存分析、单、多因素独立预后分析和ROC曲线, 验证预测模型的准确性和实用性。利用ssGSEA富集分析评估高、低风险组中免疫反应情况。

结果

筛选共获得147个铁死亡相关lncRNA, 单、多因素Cox回归分析分别获得49个和11个与HCC生存预后相关的铁死亡相关lncRNA。生存分析结果显示, 高风险组生存率显著低于低风险组($P<0.001$)。独立预后分析结果表明, 模型风险评分是预测HCC患者预后的独立风险因素。免疫功能分析结果提示, 高风险组中免疫细胞溶解活性和II型干扰素应答呈抑制状态, 而高风险组中MHC II类分子途径呈高反应状态。

结论

本研究在HCC患者中构建了基于铁死亡相关lncRNA预测模型, 为临床评估HCC患者预后提供了理论依据, 并为铁死亡水平相关靶向治疗提供了一定参考。

© The Author(s) 2022. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 铁死亡; 长链非编码RNA; 肝细胞癌

核心提要: 长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在基因表达过程中发挥着关键调控作用, 与铁死亡过程存在着密切关系。本研究通过生物信息学方法证实铁死亡相关lncRNA模型风险评分是预测HCC患者预后的独立风险因素。

文献来源: 王海明, 何基安, 王建华. 基于铁死亡相关lncRNA构建肝细胞癌预后模型. *世界华人消化杂志* 2022; 30(14): 623-630

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v30/i14/623.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v30.i14.623>

0 引言

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是起源于肝脏上皮组织的恶性肿瘤, 约占原发性肝癌的75%-85%, 具有高致死率和高转移复发率的特性^[1]。HCC为高度异质性肿瘤, 具有高度侵袭性、表型耐药和代谢紊乱等生物学特征, 多层次制约了总体临床治疗效果^[2,3]。因此, 迫切需要探究HCC发生发展机制、新治疗策略和潜在生存预后预测模型, 以指导临床个体化治疗方案的制订。

铁死亡是近年来发现的一类新型铁离子依赖性调节性细胞死亡模式, 其主要是通过铁离子的积累、自由基的产生、脂肪酸供应与脂质过氧化物增加等途径诱导细胞死亡^[4]。目前研究表明^[5], 铁死亡在HCC的发生发展过程中发挥着重要调控作用, 铁死亡基因靶向治疗有可能成为治疗HCC的新手段。长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在基因表达过程中发挥着关键调控作用, 与铁死亡过程存在着密切关系^[6]。目前HCC中基于铁死亡基因作为生物标志物研究鲜见, 本研究旨在通过探究铁死亡相关lncRNA与HCC患者预后之间的关系, 构建生存预后预测模型, 为其个体化治疗和免疫研究提供依据。

1 材料和方法

1.1 材料 通过癌症基因组图谱(TCGA, <https://portal.gdc.cancer.gov>)数据库下载HCC患者正常样本和肿瘤样本转录组数据及其临床相关信息, 资料截止至2021-10-29。转录组数据共得到HCC肿瘤样本374例, 正常样本50例; 临床相关样本共370例, 其中临床信息完整样本350例。转

录组数据通过Perl软件注释并区分为mRNA和lncRNA。铁死亡基因表达数据与mRNA取交集获取, 其中铁死亡基因通过铁死亡数据库(Ferrdb)获取。通过共表达分析方法获得与铁死亡基因密切相关的lncRNA($r>0.5$, $P<0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 HCC预后相关铁死亡相关lncRNA筛选: 利用R软件(4.1.2版)对共表达分析方法获得的铁死亡相关lncRNA进行差异分析。具体筛选标准设定为 $|\log FC|>1$, $P<0.05$ 。差异铁死亡相关lncRNA与临床相关信息中生存时间和生存状态合并, 利用“survival”包对合并数据进行单因素Cox回归分析($P<0.05$), 获得各个差异铁死亡相关lncRNA风险值(hazard ratio, HR)。单因素Cox回归分析获得lncRNA进一步行多因素Cox分析, 获得HCC各样本风险评分和影响HCC患者的关键铁死亡相关lncRNA。

1.2.2 构建HCC预后风险评分模型: 根据单、多因素Cox回归分析筛选获得的铁死亡相关lncRNA, 构建基于铁死亡相关lncRNA预后风险评分模型。模型公式: 风险评分 = $\sum_{i=1}^n \text{coef}_i * X_i$, 利用该模型公式计算出各个样本相应的风险评分, 取其中位值作为截断值, 将HCC患者分为高低风险两组。模型公式中n代表铁死亡相关lncRNA数, coef_i 代表相应lncRNA多因素分析获得的回归系数, X_i 代表相应lncRNA表达量。

1.2.3 预后风险评分模型验证: 本研究利用三种方式对基于铁死亡相关lncRNA预后风险评分模型进行验证。利用R软件“survival”和“survminer”包对高低风险组进行Kaplan-Meier生存分析, 并绘制相关生存曲线。单多因素Cox回归分析, 验证风险评分能否作为评估HCC患者生存预后的独立风险因子。利用R软件“timeROC”包验证风险评分模型的特异性和灵敏度, 并绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC)。

1.2.4 免疫功能分析: 整合预后风险评分模型中11个铁死亡相关lncRNA的表达量及相应样本风险评分。利用ssGSEA富集分析评估高低风险组中免疫反应情况。

统计学处理 采用t检验分析铁死亡相关lncRNA在正常样本和肿瘤样本中的表达差异。共表达分析采用皮尔逊相关系数(Pearson correlation coefficient)法。生存曲线通过Kaplan-Meier方法绘制, 运用对数秩检验(Log-rank test)进行分析。

2 结果

2.1 铁死亡基因及相关lncRNA提取结果 TCGA数据库下载得到HCC肿瘤样本(374例)和正常样本(50例)的转

录组数据和临床相关信息。Ferrdb数据库下载得到铁死亡基因259个, 并提取铁死亡基因表达量。按照 $FDR < 0.05$ 且 $\log FC > 1$ 标准分析, 筛选得到差异表达铁死亡基因共84个, 表达上调及下调基因数目分别为71个和13个。按照 $r > 0.5$ 且 $P < 0.05$ 筛选标准, 共表达分析得到铁死亡相关lncRNA共233个, 其中呈差异表达的lncRNA共147个。

2.2 HCC预后相关关键铁死亡相关lncRNA筛选结果 HCC中呈差异表达铁死亡相关lncRNA, 与生存时间和生存状态合并后, 纳入单因素Cox回归分析。筛选条件设置为 $P < 0.05$, 统计分析发现49个lncRNA与生存预后显著相关。多因素Cox回归将单因素Cox回归分析结果再次进行筛选, 共得到11个lncRNA。结果如表1所示。

2.3 预后风险评分模型构建结果 根据多因素Cox回归分析筛选得到lncRNA构建预后风险评分模型。风险评分计算方法为11个lncRNA表达水平与风险系数的乘积。具体风险评分模型为: 风险评分 = $\text{LINC01224} * 0.569 + \text{SREBF2-AS1} * 0.430 + \text{NRAV} * 0.153 + \text{KDM4A-AS1} * 0.654 + \text{ZFPM2-AS1} * 0.043 + \text{SNHG20} * (-0.287) + \text{SNHG4} * 0.232 + \text{MKLN1-AS} * 0.982 + \text{PTOV1-AS1} * (-0.502) + \text{LINC009-42} * 0.023 + \text{ZNF232-AS1} * 0.066$ 。

2.4 预后风险评分模型验证结果 根据预后风险评分模型, 计算各个样本的风险值。风险值中位数(0.852)作为截断值, 根据截断值将370例HCC样本分为高、低风险组, 每组各185例。Kaplan-Meier生存分析结果显示, 高、低风险组平均生存时间分别为 (1.76 ± 1.85) 年和 (2.50 ± 2.04) 年, 两组生存时间存在显著差异($P < 0.001$), 见图1。Cox回归分析评价预后风险评分模型对HCC生存状态的影响。单因素Cox回归分析结果显示, 风险评分模型与生存时间和生存状态显著相关[风险比(hazard ratio, HR) = 1.211; 95%置信区间(confidence interval, CI) = (1.159-1.266); $P < 0.001$]。进一步行多因素Cox回归分析结果显示, 预后风险评分模型是预测生存情况的独立危险因子(HR = 1.190; 95%CI = 1.135-1.247; $P < 0.001$), 见表2。ROC分析结果显示, 风险评分模型预测HCC患者1年、2年和3年生存率的ROC曲线下面积(area under curve, AUC)分别为0.784、0.780和0.743, 如图2。ROC曲线进一步分析, 临床特征与风险评分模型对HCC患者生存率的影响, 结果提示风险评分模型和TNM分期对HCC患者生存具有显著影响, AUC值分别为0.784和0.672, 风险评分模型优于TNM分期, 如图3。

2.5 免疫功能分析 高低风险组ssGSEA富集分析结果显示, 高风险组中免疫细胞溶解活性和II型干扰素应答呈抑制状态, 而高风险组中MHC II类分子途径呈高反应

表 1 多因素Cox回归分析HCC预后影响lncRNA

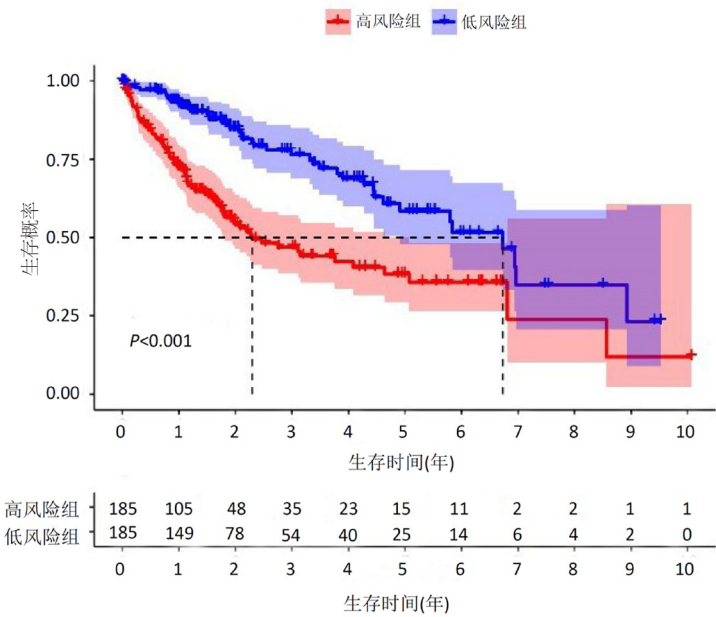
基因	系数(coef)	HR	95%CI		P值
			下限	上限	
LINC01224	0.569	1.767	1.223	2.553	2.42E-3
SREBF2-AS1	0.430	1.537	1.149	2.055	3.76E-3
NRAV	0.153	1.165	1.008	1.346	3.81E-2
KDM4A-AS1	0.654	1.923	1.071	3.452	2.86E-2
ZFPM2-AS1	0.043	1.044	0.993	1.097	9.17E-2
SNHG20	-0.287	0.751	0.554	1.018	6.54E-2
SNHG4	0.232	1.261	0.954	1.667	0.103
MKLN1-AS	0.982	2.671	1.602	4.454	1.66E-4
PTOV1-AS1	-0.502	0.605	0.423	0.866	6.03E-3
LINC00942	0.023	1.023	1.003	1.044	2.76E-2
ZNF232-AS1	0.066	1.068	0.986	1.157	0.108

HCC: 肝细胞癌.

表 2 影响HCC患者生存情况的单因素和多因素COX回归分析

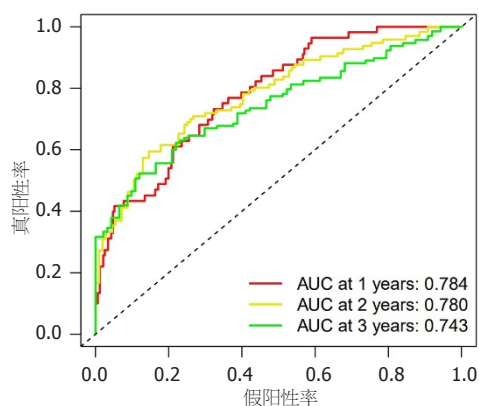
变量	单因素分析		多因素分析	
	HR值(95%CI)	P值	HR值(95%CI)	P值
年龄	1.010(0.995-1.025)	0.181	1.008(0.993-1.023)	0.313
性别	0.824(0.560-1.214)	0.328	0.838(0.557-1.262)	0.398
组织分级	1.124(0.871-1.450)	0.368	1.091(0.832-1.431)	0.531
TNM分期	1.674(1.361-2.059)	1.044E-6 ^a	1.573(1.269-1.951)	3.649E-5 ^a
风险评分	1.211(1.159-1.266)	1.931E-17 ^a	1.190(1.135-1.247)	4.340E-13 ^a

^aP<0.001. HCC: 肝细胞癌.



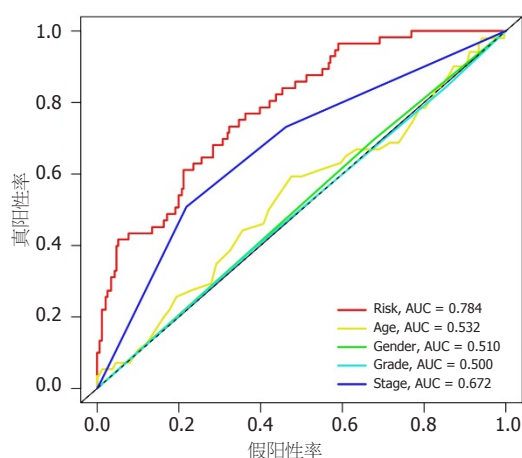
DOI: 10.11569/wcjd.v30.i14.623 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 1 高风险组和低风险组生存分析.



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i14.623 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 2 模型预测HCC患者生存情况ROC. HCC: 肝细胞癌; ROC: 受试者工作特征曲线.



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i14.623 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 3 临床病理特征与模型预测生存ROC曲线. Stage: TNM分期; ROC: 受试者工作特征曲线.

状态, 均具有统计学差异($P < 0.05$), 如图4.

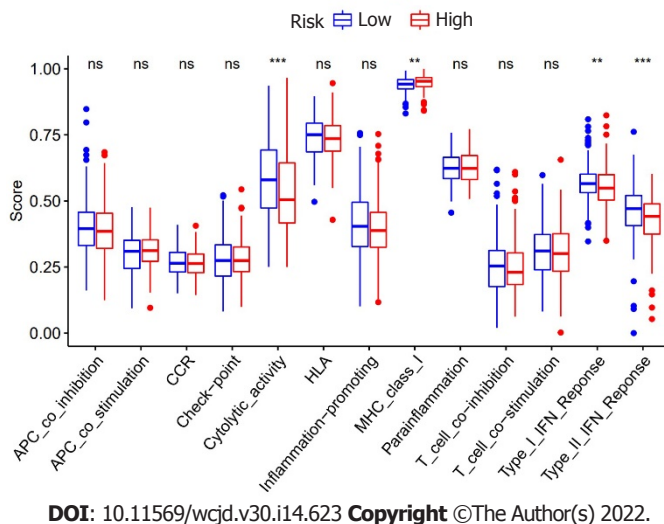
3 讨论

HCC是我国常见的恶性肿瘤, 目前其发生和发展的具体分子机制尚不明确. 近年来研究发现, 铁死亡基因和lncRNA在多种恶性肿瘤的发生发展过程中发挥着重要调控作用, 如胶质母细胞瘤^[7]、肺癌^[8]、卵巢癌^[9]和胰腺导管腺癌^[6]等, 并构建了相关模型预测预后. 然而, 铁死亡相关lncRNA在HCC分子层面中的机制尚不明确, 同时预测模型构建方面研究较少.

铁死亡在HCC发生和发展过程中发挥着重要调控作用. 目前研究已证实, 胱氨酸-谷氨酸反向转运体(system XC)和GPX4可以调控铁死亡. Tang等研究表明, 索拉菲尼是常见的铁死亡诱导剂, 其可以通过抑制system XC系统和影响GSH, 诱导肝癌细胞发生铁死亡^[10]. 肿瘤抑制基因p53亦可以通过调控铁死亡, 影响HCC的发展. Chen等^[11]研究提示, p53可以通过调控SLC7A11转

录, 影响system XC系统活性, 诱发肝癌细胞铁死亡. 此外, miRNA-214、BRCA1相关蛋白1等分子均可影响肝癌细胞铁死亡^[12].

本研究通过利用生物信息学技术, 分析了233个铁死亡相关lncRNA. 最终得到11个铁死亡相关lncRNA, 并成功构建了HCC生存预后预测模型. 我们得出, 高风险组总体生存率显著低于低风险组($P < 0.001$). 预测HCC患者1年、2年及3年生存率的ROC曲线下面积均大于0.7, 提示该模型具有较好的特异性和敏感性. 我们进一步通过检索文献发现, 11个预后lncRNA均与肿瘤的发生发展关系密切. Sun等^[13]研究显示, LINC01224通过调控MiR-193a-5p/CDK8轴影响胃癌细胞凋亡和肿瘤进展. Chen等^[14]通过将KDM4A-AS1过表达肝癌细胞株Hep3B移植到裸鼠皮下, 发现过表达组肿瘤组织内Ki-67、N-钙粘蛋白和波形蛋白表达水平较敲减组明显升高, 肿瘤负荷明显增大. 进一步研究发现, KDM4A-AS1通过调控KPNA2/HIF-1 α 信号通路, 促进肝癌的发生和发展. 提示



DOI: 10.11569/wjcd.v30.i14.623 Copyright ©The Author(s) 2022.

图 4 高风险组和低风险组免疫功能分析.

KDM4A-AS1在HCC发挥促癌作用. Ren等研究发现^[15], 甲状腺癌组织中ZFPM2-AS1较癌旁组织显著升高; 同时体外实验研究提示, ZFPM2-AS1过表达可以促进甲状腺癌细胞株SW579增殖和侵袭. Xing等^[16]通过分析30对卵巢癌组织, 发现SNHG20在卵巢癌组织中呈过表达状态; SNHG20过表达促进SKOV3和A2780细胞株增殖和侵袭. 以上研究均提示, 铁死亡相关lncRNA在恶性肿瘤的进展过程中发挥着重要调控作用. 然而, 铁死亡相关lncRNA目前在HCC中的研究罕见, 其影响HCC发生及发展的分子机制和其在HCC临床实践中的指导作用有待进一步探究.

近年来研究表明, 铁死亡在恶性肿瘤免疫调控过程中发挥着重要作用. 铁死亡在T细胞、B细胞、粒细胞及单核巨噬细胞等免疫细胞调控中发挥着重要调控作用^[17]. Wang等在肿瘤小鼠模型中研究发现, CD8⁺ T细胞通过分泌干扰素 γ 诱导肿瘤细胞中SLC3A2 和SLC7A11的表达, 从而降低肿瘤细胞对胱氨酸的摄取, 致使肿瘤细胞发生铁死亡^[18]. Muri Jonathan等实验表明, 敲除B1细胞和边缘区B细胞中铁死亡关键调控基因GPX4, 可以诱导细胞铁死亡, 从而影响B细胞的免疫应答^[19]. 本研究分析提示, 铁死亡相关lncRNA可以通过调控免疫细胞溶解活性、II型干扰素应答及MHC II类分子途径影响HCC免疫状态, 从而影响HCC患者预后.

4 结论

综上, 本研究筛选得到11个与HCC患者预后关系密切的铁死亡相关lncRNA, 其构成的预后风险评分模型对HCC患者预后具有较好的预测价值. 同时与其它临床指标相结合, 可能为制定个体化治疗方案或随访方案提供

更多的理论依据. 本课题组下一步拟设计分子实验, 验证铁死亡相关lncRNA在HCC发生、发展中的确切分子机制.

文章亮点

实验背景

肝细胞癌是我国高发恶性肿瘤之一, 70%-80%首诊时已是晚期, 居我国恶性肿瘤相关死亡原因第三位. 尽管近年来, 外科手术治疗、介入治疗、化学药物治疗等传统方法和靶向、免疫治疗等创新疗法均取得了显著进步, 但是肝细胞癌患者总体生存期仍待进一步提升. 因此, 探究肝细胞癌发生发展机制、新治疗策略和潜在生存预后预测模型, 来指导临床个体化治疗显得十分迫切.

实验动机

铁死亡是一种铁依赖性的、非细胞凋亡性的新型细胞死亡方式. 研究表明, 铁死亡基因及其相关lncRNA可以调控多种恶性肿瘤的发生发展过程, 如胶质母细胞瘤、肺癌、卵巢癌和胰腺导管腺癌等, 并初步构建了相关模型预测预后. 然而, 铁死亡相关lncRNA肝细胞癌分子层面的机制尚不明确, 同时预测模型构建方面研究较少.

实验目标

本研究通过生物信息学方法, 探究铁死亡相关lncRNA与肝细胞癌患者预后之间的关系, 并构建生存预后预测模型, 为其个体化治疗和免疫研究提供依据.

实验方法

检索癌症基因组图谱数据库, 获取肝细胞癌患者正常样

本和肿瘤样本转录组数据及其临床相关信息. 采用共表达分析方法获得与铁死亡基因密切相关lncRNA. 采用单、多因素Cox回归分析方法获取与肝细胞癌患者预后密切相关铁死亡相关lncRNA, 构建基于铁死亡相关lncRNA预后风险评分模型, 并进行验证.

实验结果

分析癌症基因组图谱数据库下载数据, 筛选共获得147个铁死亡相关lncRNA. 单、多因素Cox回归分析分别获得49个和11个与HCC生存预后相关的铁死亡相关lncRNA. 生存分析结果显示, 高风险组生存率显著低于低风险组($P < 0.001$). 独立预后分析结果表明, 模型风险评分是预测HCC患者预后的独立风险因素. 免疫功能分析结果提示, 高风险组中免疫细胞溶解活性和II型干扰素应答呈抑制状态, 而高风险组中MHC II类分子途径呈高反应状态.

实验结论

铁死亡相关lncRNA模型风险评分是预测肝细胞癌患者预后的独立风险因素. 机制可能通过调控免疫细胞溶解活性、II型干扰素应答及MHC II类分子途径发挥调控作用.

展望前景

铁死亡相关lncRNA模型有望成为临床评估肝细胞癌患者预后的评分工具之一, 同时该模型中相关lncRNA可能成为肝细胞癌靶向或免疫治疗的潜在靶点.

5 参考文献

- Rodriguez S, Skeet K, Mehmetoglu-Gurbuz T, Goldfarb M, Karri S, Rocha J, Shahinian M, Yazadi A, Poudel S, Subramani R. Phytochemicals as an Alternative or Integrative Option, in Conjunction with Conventional Treatments for Hepatocellular Carcinoma. *Cancers (Basel)* 2021; 13 [PMID: 34830907 DOI: 10.3390/cancers13225753]
- Myojin Y, Kodama T, Maesaka K, Motooka D, Sato Y, Tanaka S, Abe Y, Ohkawa K, Mita E, Hayashi Y, Hikita H, Sakamori R, Tatsumi T, Taguchi A, Eguchi H, Takehara T. ST6GAL1 Is a Novel Serum Biomarker for Lenvatinib-Susceptible FGF19-Driven Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res* 2021; 27: 1150-1161 [PMID: 33288659 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3382]
- Arechederra M, Bazai SK, Abdouni A, Sequera C, Mead TJ, Richelme S, Daian F, Audebert S, Dono R, Lozano A, Gregoire D, Hibner U, Allende DS, Apte SS, Maina F. ADAMTSL5 is an epigenetically activated gene underlying tumorigenesis and drug resistance in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2021; 74: 893-906 [PMID: 33197513 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.11.008]
- Chen X, Yu C, Kang R, Kroemer G, Tang D. Cellular degradation systems in ferroptosis. *Cell Death Differ* 2021; 28: 1135-1148 [PMID: 33462411 DOI: 10.1038/s41418-020-00728-1]
- Gao R, Kalathur RKR, Coto-Llerena M, Ercan C, Buechel D, Shuang S, Piscuoglio S, Dill MT, Camargo FD, Christofori G,

- Tang F. YAP/TAZ and ATF4 drive resistance to Sorafenib in hepatocellular carcinoma by preventing ferroptosis. *EMBO Mol Med* 2021; 13: e14351 [PMID: 34664408 DOI: 10.15252/emmm.202114351]
- Tang R, Wu Z, Rong Z, Xu J, Wang W, Zhang B, Yu X, Shi S. Ferroptosis-related lncRNA pairs to predict the clinical outcome and molecular characteristics of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Brief Bioinform* 2022; 23 [PMID: 34553745 DOI: 10.1093/bib/bbab388]
- Chen Q, Wang W, Wu Z, Chen S, Chen X, Zhuang S, Song G, Lv Y, Lin Y. Over-expression of lncRNA TMEM161B-AS1 promotes the malignant biological behavior of glioma cells and the resistance to temozolomide via up-regulating the expression of multiple ferroptosis-related genes by sponging hsa-miR-27a-3p. *Cell Death Discov* 2021; 7: 311 [PMID: 34689169 DOI: 10.1038/s41420-021-00709-4]
- Yao J, Chen X, Liu X, Li R, Zhou X, Qu Y. Characterization of a ferroptosis and iron-metabolism related lncRNA signature in lung adenocarcinoma. *Cancer Cell Int* 2021; 21: 340 [PMID: 34217273 DOI: 10.1186/s12935-021-02027-2]
- Peng J, Hao Y, Rao B, Zhang Z. A ferroptosis-related lncRNA signature predicts prognosis in ovarian cancer patients. *Transl Cancer Res* 2021; 10: 4802-4816 [PMID: 35116333 DOI: 10.21037/tcr-21-1152]
- Tang H, Chen D, Li C, Zheng C, Wu X, Zhang Y, Song Q, Fei W. Dual GSH-exhausting sorafenib loaded manganese-silica nanodrugs for inducing the ferroptosis of hepatocellular carcinoma cells. *Int J Pharm* 2019; 572: 118782 [PMID: 31678528 DOI: 10.1016/j.ijpharm.2019.118782]
- Chen X, Kang R, Kroemer G, Tang D. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2021; 18: 280-296 [PMID: 33514910 DOI: 10.1038/s41571-020-00462-0]
- Zhang Y, Shi J, Liu X, Feng L, Gong Z, Koppula P, Sirohi K, Li X, Wei Y, Lee H, Zhuang L, Chen G, Xiao ZD, Hung MC, Chen J, Huang P, Li W, Gan B. BAP1 links metabolic regulation of ferroptosis to tumour suppression. *Nat Cell Biol* 2018; 20: 1181-1192 [PMID: 30202049 DOI: 10.1038/s41556-018-0178-0]
- Sun H, Yan J, Tian G, Chen X, Song W. LINC01224 accelerates malignant transformation via miR-193a-5p/CDK8 axis in gastric cancer. *Cancer Med* 2021; 10: 1377-1393 [PMID: 33655711 DOI: 10.1002/cam4.3726]
- Chen T, Liu R, Niu Y, Mo H, Wang H, Lu Y, Wang L, Sun L, Wang Y, Tu K, Liu Q. HIF-1 α -activated long non-coding RNA KDM4A-AS1 promotes hepatocellular carcinoma progression via the miR-411-5p/KPNA2/AKT pathway. *Cell Death Dis* 2021; 12: 1152 [PMID: 34903711 DOI: 10.1038/s41419-021-04449-2]
- Ren R, Du Y, Niu X, Zang R. ZFPM2-AS1 transcriptionally mediated by STAT1 regulates thyroid cancer cell growth, migration and invasion via miR-515-5p/TUSC3. *J Cancer* 2021; 12: 3393-3406 [PMID: 33976749 DOI: 10.7150/jca.51437]
- Xing X, An M, Chen T. LncRNA SNHG20 promotes cell proliferation and invasion by suppressing miR-217 in ovarian cancer. *Genes Genomics* 2021; 43: 1095-1104 [PMID: 34302635 DOI: 10.1007/s13258-021-01138-4]
- Wang P, Lu YQ. Ferroptosis: A Critical Moderator in the Life Cycle of Immune Cells. *Front Immunol* 2022; 13: 877634 [PMID: 35619718 DOI: 10.3389/fimmu.2022.877634]
- Wang W, Green M, Choi JE, Gijón M, Kennedy PD, Johnson JK, Liao P, Lang X, Kryczek I, Sell A, Xia H, Zhou J, Li G, Li J, Li W, Wei S, Vatan L, Zhang H, Szeliga W, Gu W, Liu R, Lawrence TS, Lamb C, Tanno Y, Cieslik M, Stone E, Georgiou G, Chan TA, Chinnaiyan A, Zou W. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy. *Nature* 2019; 569: 270-274 [PMID: 31043744 DOI: 10.1038/s41586-019-1170-y]
- Muri J, Thut H, Bornkamm GW, Kopf M. B1 and Marginal Zone B Cells but Not Follicular B2 Cells Require Gpx4 to Prevent Lipid



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2022 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯

本刊讯 由池肇春教授主编的《腹痛的诊断、鉴别诊断与治疗》已由人民卫生出版社出版发行。

腹痛是消化系统最常见的症状之一,可引起腹痛的疾病很多,容易发生误诊或漏诊,以致患者得不到及时的诊治。本书由全国著名消化内科及相关学科专业学者共同执笔,为近年在腹痛诊疗方面的最新代表作。精装,图文并茂,内容新颖实用,全书2014千字,分上下两篇,上篇为总论,包括腹痛的病理生理学、腹痛的病因与发病机制、腹痛的临床诊断、腹痛的内镜与影像诊断与鉴别诊断、腹痛的实验室诊断、腹痛的治疗等11章。下篇为各论,分别介绍腹痛疾病的鉴别诊断与治疗。从第12章至第15章分别介绍腹腔脏器炎症、阻塞、扭转、穿孔、破裂、血管疾病、心肺疾病、妇科疾病、急性中毒等引起急性腹痛的鉴别诊断与治疗。从第17章至第29章分别介绍胃肠、胰、肾、感染、肿瘤引起的慢性腹痛鉴别诊断与治疗。从第30章至第36章分别介绍肝胆系统疾病和系统疾病引起腹痛的鉴别诊断与治疗。最后一章为经典案例53例,分别介绍了不同案例的诊治体会、经验与教训。

全书以症状鉴别诊断为中心,与治疗并重,均作了全面与详尽的阐述,是一部有关腹痛诊治的新作,有较高的学术水平和参考价值,可为消化内科、普外科、小儿科、感染科、肿瘤科、影像科和妇产科等学科医师学习与参考。每册定价188元,购书热线 010-59787592, 010-59787584, 010-65264830, 人卫智慧服务商城(人卫社官方购书网站)、当当、京东、天猫等网店均可搜索购书,欢迎选购。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

