

基于 TCGA 数据库分析肝细胞癌患者坏死性凋亡 相关 lncRNA 表达并构建预后模型

Analysis of necrotic apoptosis – related lncRNAs expression levels in patients with hepatocellular carcinoma and construction of prognostic model based on TCGA database

祝艳秋, 杨 君, 许文君,
段 瑾, 贾 敏, 马迎民,
杜 萍

(首都医科大学 附属北京佑安医院 国家药物临
床试验机构, 北京, 100069)

ZHU Yan – qiu, YANG Jun,
XU Wen – jun, DUAN Jin,
JIA Min, MA Ying – min,
DU Ping

(National Drug Clinical Trial Center,
Beijing Youan Hospital, Capital Medical
University, Beijing 100069, China)

基金项目: 北京肝病研究所自主选题院所合作
项目 (2025Y – HZ – 01)

作者简介: 祝艳秋 (1990 –), 女, 主管药师, 主要
从事药理学及临床药学研究

通信作者: 杜萍, 副研究员, 副教授, 硕士生导师
Tel: (010) 83997181
E – mail: pingdu2012@163.com

摘要:目的 探讨坏死性凋亡相关长链非编码核糖核酸 (lncRNA) 对高危人群肝细胞癌 (HCC) 预后的影响。方法 选取基因表达和临床数据来自癌症基因组图谱计划 (TCGA) 数据库的免疫基因进行共表达分析, 鉴定 lncRNA。通过单变量和多变量的比例风险回归模型 (Cox) 回归以及最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 回归分析, 建立风险模型。选取 TCGA 数据库中的患者, 分为高危组和低危组。通过结合坏死性凋亡相关 lncRNA 特征, 创建具有高度预测性的列线图。结果 通过分析 TCGA 数据集, *TMCC1 – AS1*、*AC026412.3*、*AC026356.1*、*AC100872.2* 和 *FOX D2 – AS1* 共 5 个 lncRNA 被鉴定为潜在的生物标志物。构建列线图并生成校准曲线以评估预测性能。受试者工作特征曲线 (ROC) 预测 1 年、3 年和 5 年生存率的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.781、0.663 和 0.686 ($P < 0.001$)。结论 基于 5 个坏死性凋亡相关 lncRNA 构建的风险模型可能预测 HCC 患者的预后。

关键词: 坏死性凋亡; 长链非编码核糖核酸; 肝细胞癌; 预后

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.18.016

中图分类号: R735.7 **文献标志码:** B

文章编号: 1001-6821(2025)18-2661-06

Abstract: Objective To explore the impact of necrotic apoptosis – related long non – coding RNA (lncRNA) on the prognosis of hepatocellular carcinoma (HCC) in high – risk populations. **Methods** LncRNAs were identified by co – expression analysis of immune genes with gene expression and clinical data from the cancer genome atlas program (TCGA) database. A risk model was established through univariate and multivariate cox proportional hazards regression model (Cox), as well as Lasso regression analysis. Patients were screened from TCGA database and divided into high – risk group and low – risk group. Combined with necrotic apoptosis – related lncRNA features, a highly predictive nomogram was created. **Results** By analyzing data from the TCGA, a total of five lncRNAs (*TMCC1 – AS1*, *AC026412.3*, *AC026356.1*, *AC100872.2*, and *FOX D2 – AS1*) were identified as potential biomarkers. Nomogram was created, and its predictive efficiency was assessed using a calibration curve. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under curve (AUC) for predicting 1 – year, 3 – year, and 5 – year survival rate were 0.781, 0.663, and 0.686, respectively ($P < 0.001$). **Conclusion** Risk

model constructed based on five necrotic apoptosis – related lncRNAs may predict prognosis in HCC patients.

Key words: necroptosis; long non – coding RNA; hepatocellular carcinoma; prognosis

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)作为原发性肝癌的主要组织学类型,是世界上第七大常见肿瘤,也是癌症死亡的第3大原因^[1]。近年来,尽管在HCC治疗方面取得了很大进步,包括手术切除、肝移植、介入治疗、消融治疗、放化疗,尤其是分子靶向治疗和免疫治疗,但因HCC发病隐匿且极易转移复发,其病死率仍居高不下。癌症基因组图谱计划(the cancer genome atlas program, TCGA)是由美国国立癌症研究所资助的大规模癌症基因信息数据库,覆盖33种癌症类型。截至目前,TCGA已收录超过4万例肿瘤样本的临床和分子生物学数据,涉及基因表达、微小核糖核酸(micro ribonucleic acid, miRNA)表达、拷贝数变异、脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)甲基化、单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)等多组学数据。长链非编码核糖核酸(long non – coding ribonucleic acid, lncRNA)是一种长度超过200核苷酸的非编码核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)分子^[2]。某些lncRNA已被鉴定为致癌基因,促进HCC的发生和发展^[3]。坏死性凋亡是一种程序性细胞死亡形式^[4],坏死性凋亡相关lncRNA在恶性肿瘤发生发展中发挥调节作用^[5]。然而,坏死性凋亡相关lncRNA在癌症中的价值研究尚少。本文利用TCGA数据库,通过研究坏死性凋亡相关lncRNA在HCC患者中的表达水平,建立了相关的风险预测模型,为HCC患者的临床预后及治疗提供重要数据支撑。

对象与方法

1 研究对象

选取TCGA官方网站([http:// portal. gdc. cancer. gov/](http://portal.gdc.cancer.gov/))HCC患者418例。

纳入标准 ①年龄>18岁;②依据《原发性肝癌诊疗指南(2024年版)》^[6]诊断为原发性肝癌;③治疗方式为介入消融治疗;④临床资料完整,含有转录组RNA测序(RNA sequencing, RNA – seq)数据。

排除标准 ①有除原发性肝癌外其他肿瘤相关疾病史者;②妊娠期或哺乳期女性;③合并其他自身免疫疾病者;④既往接受抗肿瘤治疗者。

2 方法

2.1 数据获取及处理

从TCGA数据库中下载入组患者相应的临床和

病理特征,包括年龄、性别、肿瘤分期、肿瘤淋巴结转移(tumor node metastasis, TNM)分期、生存时间、生存状态等,数据库包含418例HCC组织样本和50例正常组织样本的转录组测序(ribonucleic acid sequencing, RNA – seq)数据和相关临床信息^[7]。将下载的RNA – seq数据转换为每百万转录本数(transcripts per million mapped reads, TPM)格式并进行log₂转化处理用于后续分析。肿瘤分期采用美国癌症联合委员会(American Joint Committee On Cancer, AJCC)第8版TNM分期系统^[8],肿瘤分级采用世界卫生组织(World Health Organization, WHO)病理分级标准^[9]。

2.2 坏死相关lncRNA预后预测模型的构建与验证

首先,分析lncRNA的表达和临床数据。采用单变量Cox回归分析($P < 0.05$)初步筛选与生存相关的坏死性凋亡相关lncRNA。预后模型中使用的风险评分公式如下:风险评分 = $\text{esum}(\text{lncRNA 表达} \times \text{对应系数})$ 。根据中位数将患者分为低风险组或高风险组。通过Kaplan – Meier分析评估2个风险组之间生存状态的差异,并用对数秩检验方法进行检验。将TCGA数据库中418名HCC患者按随机抽样的方法,以7:3的比例分为训练集($n = 293$)和验证集($n = 125$),用于模型的构建与内部验证Nomogram模型。对训练集的特征进行过滤,为克服变量间的共线性并进一步筛选最具预测价值的变量,将初步筛选出的52个与坏死相关的lncRNA纳入最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析。通过十折交叉验证选择最优惩罚参数 λ (lambda),该参数对应模型中非零系数变量的数量,最终筛选出5个关键lncRNA用于构建风险评分模型。根据中位风险评分,将训练队列分为高风险组和低风险组。根据影响预后的危险因素采用R语言rms程序包进一步构建Nomogram(列线图)预测模型用于预测HCC生存率。为进一步评估列线图预测模型的稳定性和减少过拟合,采用Bootstrap自抽样法进行内部验证。从训练集中有放回地重复抽样1000次,生成与训练集样本量相同的Bootstrap样本,并在此样本上验证列线图的预测性能,生成校准曲线。

2.3 对HCC的诊断价值分析

用R语言pROC程序包制作受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,通过曲

线下面积(area under the curve , AUC)评估诊断效果。
计算患者 1 年、3 年和 5 年生存率。

2.4 统计学处理

用 SPSS 20.0 软件进行统计分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用独立样本 t 检验分析非配对组织中基因表达差异,配对组织中基因表达差异分析用配对样本 t 检验,生存分析用 log - Rank 检验。

结 果

1 与肝细胞癌坏死相关的 lncRNA

本研究分析了来自 TCGA 的 418 个肿瘤样本:患者平均年龄约为 59 岁,最大年龄约 73 岁,最小年龄约 46 岁;男女比例接近 2:1;存活 - 死亡的临床结局比例接近 7:4;病理分期 Stage I 期样本数量最多(194 例,占 46.41%),其次为 Stage II 期(98 例,占 23.44%)和 Stage III A 期(65 例,占 15.55%);Grade 分期 G2 患者最多(180 例,占 43.06%),其次为 G3 期(124 例,占 29.67%),G4 患者最少(13 例,占 3.11%),见表 1。

表 1 癌症基因组图谱计划(TCGA)418 例患者临床特征
Table 1 Clinical features of 418 patients from the cancer genome atlas program(TCGA)

Variables	Count	Percentage (%)
Age (mean $\pm$ SD)	59.45 $\pm$ 13.34	
Status		
Alive	267	63.88
Dead	151	36.12
Gender		
Male	272	65.07
Female	146	34.93
Pathological stage		
Stage I	194	46.41
Stage II	98	23.44
Stage III	7	1.67
Stage IIIA	65	15.55
Stage IIIB	9	2.15
Stage IIIC	9	2.15
Stage IV	3	0.72
Stage IVA	4	0.96
Stage IVB	5	1.20
Unknown	24	5.74
T staging		
T1	204	48.80
T2	98	23.44
T2a	5	1.20
T2b	4	0.96
T3	54	12.92
T3a	29	6.94

续表 1(Table 1 continued)

Variables	Count	Percentage (%)
T3b	7	1.67
T4	14	3.35
TX	1	0.24
Unknown	2	0.48
M staging		
M0	303	72.49
M1	8	1.91
MX	107	25.60
N staging		
N0	290	69.38
N1	8	1.91
NX	119	28.47
Unknown	1	0.24
Grade		
G1	55	13.16
G2	180	43.06
G3	124	29.67
G4	13	3.11
Unknown	46	11.00

2 坏死相关 lncRNA 预后模型的构建与验证

通过 Cox 回归分析($P < 0.05$),初步选出 52 个与总生存期显著相关的坏死性凋亡相关 lncRNA。为进一步精炼预测变量并避免过拟合,进行了 LASSO 回归分析。通过十折交叉验证选择出最优惩罚参数 λ ,在此参数下,模型系数非零的变量被保留,最终筛选出 5 个核心 lncRNA (*TMCC1 - AS1*, *AC026412.3*, *AC026356.1*, *AC100872.2*, *FOXD2 - AS1*)用于构建最终的风险评分模型,见图 1。

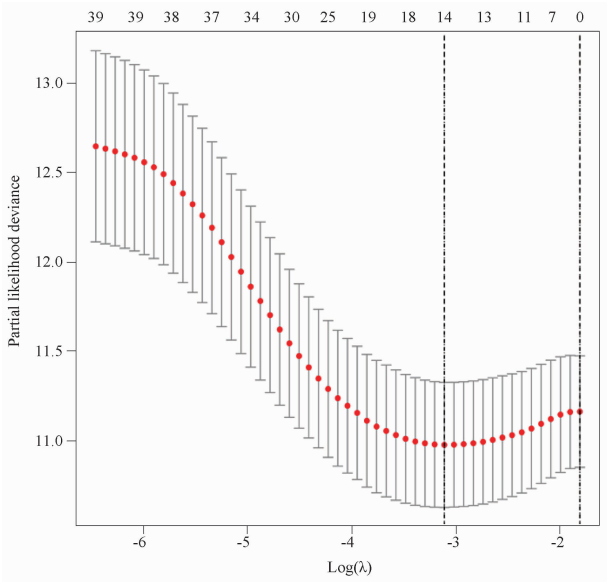


图 1 最小绝对收缩和选择算子(LASSO)回归模型中的参数筛选
Figure 1 Parameter screening of least absolute shrinkage and selection operator(LASSO) regression model

3 坏死相关 lncRNA 在 HCC 高风险组与低风险组中的表达

根据 LASSO 回归模型所筛选出的 5 个与坏死相关的 lncRNA (*TMCC1-AS1*、*AC026412.3*、*AC026356.1*、*AC100872.2*、*FOXD2-AS1*) 在肝细胞癌患者高风险组与低风险组中表达水平,热图直观展示了这 5 个关键 lncRNA 在高低风险组中的表达差异,验证了风险分层的生物学基础。热图显示,在高风险组中, *TMCC1-AS1*、*AC026412.3*、*AC026356.1*、*AC100872.2*、*FOXD2-AS1* 这 5 个 lncRNA 的表达水平整体上显著高于低风险组。

4 HCC 患者高风险组和低风险组总生存期的 Kaplan - Meier 曲线

根据 TCGA 数据库中 418 名 HCC 患者的临床数据,绘制高风险组和低风险组的生存曲线。高风险组 161 名患者,低风险组 182 名患者。通过绘制 Kaplan - Meier 曲线并对 2 组进行比较,以评估该风险模型的预后区分能力。Kaplan - Meier 曲线显示,2 条生存曲线呈现出显著的分离趋势。低风险组患者的生存曲线位于上方,表明其累积生存率显著高于高风险组。对数秩检验 (Log - rank test) 结果显示,2 组患者的生存时间差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)。这表明,基于 5 个坏死相关 lncRNA 构建的风险模型,能够有效区分 HCC 患者的预后,高风险组患者的死亡风险显著高于低风险组。

5 列线图模型绘制与应用

列线图整合了 5 个坏死性凋亡相关 lncRNA (*TMCC1-AS1*、*AC026412.3*、*AC026356.1*、*AC100872.2*、*FOXD2-AS1*) 表达水平计算得到的风险评分 (risk score) 以及重要的临床病理参数,包括年龄 (age)、性别 (gender)、肿瘤分级 (grade) 和肿瘤分期 (stage)。通过将各个变量的得分相加得到总分,即可便捷地预测个体患者在 1、3 及 5 年时的总生存概率,见图 2A。通过垂直线的不同变量取值,在列线图顶端的“分值”线上分别得到对应“分值”;将所有变量的“分值”汇总得到“总分数”;通过“总分数”线得到该“总分”与底部预测线所对应的预测风险值,即为 HCC 患者的 1、3、5 年生存率。同时绘制 Nomogram 校准曲线,显示列线图对 1、3、5 年患者生存率的预测性能,见图 2B。

6 ROC 曲线的绘制

绘制 ROC 曲线评估列线图模型的预测能力,结果显示了本研究构建的列线图模型对 HCC 患者生

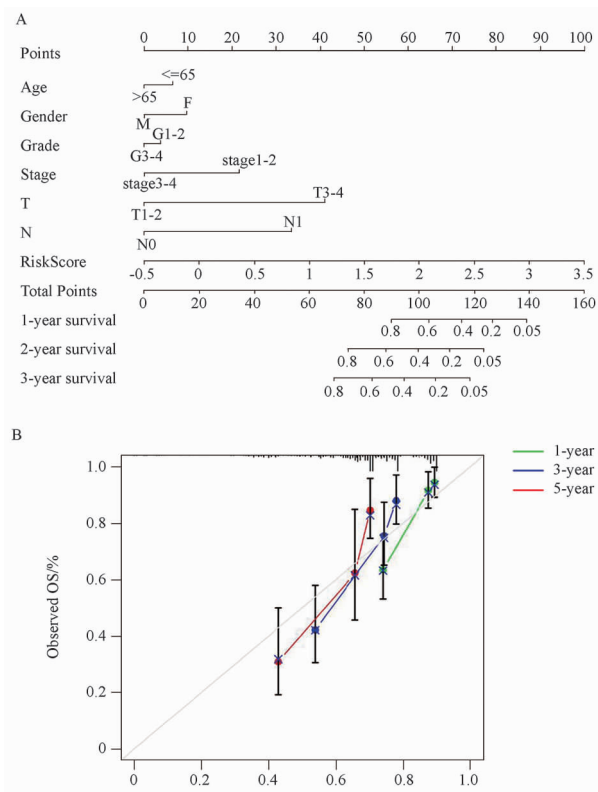


图2 预测肝细胞癌(HCC)患者1年、3年和5年生存率的列线图与校准曲线

Figure 2 Nomogram for predicting 1-, 3-, and 5-year survival rate in hepatocellular carcinoma(HCC) patients and calibration curves

A: Nomogram for predicting 1-, 3-, and 5-year survival rate in HCC patients; B: Calibration curves of the nomogram.

存率的预测性能。ROC 曲线分析显示,该模型预测 HCC 患者 1 年、3 年和 5 年总生存率的 AUC 分别为 0.78、0.66 和 0.69 ($P < 0.001$)。其中,模型对 1 年生存率的预测效能最高 (AUC = 0.781),显示出良好的区分能力;对 3 年 (AUC = 0.663) 和 5 年 (AUC = 0.686) 生存率的预测效能属于可接受范围 (AUC > 0.6)。这一结果表明,本研究构建的风险模型对 HCC 患者的短期预后 (1 年) 预测性能较好,对中长期预后 (3 年及 5 年) 的预测性能也适用。

7 训练集与验证集的生存曲线

按照 2:1 Bootstrap 内部重抽样得到训练集 train, 验证集 test。分别绘制训练集与验证集的生存曲线。训练集 2 组患者的生存分析显示,在统计学上差异有统计学意义 ($P < 0.001$) (图 3A)。验证集两组患者的生存分析显示,在统计学上差异有统计学意义 ($P = 0.006$) (图 3B)。

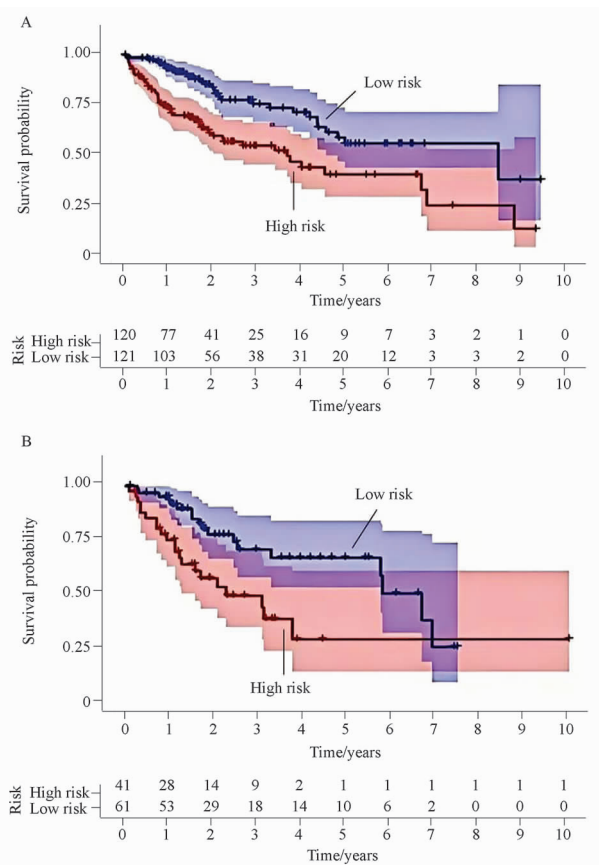


图3 训练集和验证集肝细胞癌患者的生存曲线

Figure 3 Kaplan - Meier survival curves of HCC training and testing set

讨 论

HCC 是一种高度侵袭性的恶性肿瘤,具有隐蔽性并且进展快速,对治疗提出了挑战。研究表明,来自各种分子亚型的基因特征,如自噬、新陈代谢和免疫,都可能是个体癌症易感性的可靠指标^[10]。因此,开发肝细胞癌的分子预测模型对于提供个性化治疗策略和预测患者结果至关重要。尽管已有研究报道能预测肿瘤发生的几种 lncRNA^[11],但尚未深入研究坏死相关的 lncRNA。程序性细胞死亡对肿瘤微环境的生态系统有着重大影响,坏死是程序性细胞死亡的一种变体,表现为细胞膜发生渗透,内容物释放到邻近组织中。因此,坏死会引发炎症并对组织造成伤害^[12]。

本研究筛选出 5 种肝细胞癌坏死相关 lncRNA: *TMCC1 - AS1*、*AC026412.3*、*AC026356.1*、*AC100872.2* 和 *FOXD2 - AS1*。有研究证实 *TMCC1 - AS1* 抑制阻碍肝细胞癌细胞的增殖、迁移和侵袭,可作为 HCC 新的预后生物标志物和治疗靶点^[13]。本研究也证实 *TMCC1 - AS1* 促癌功能与高风险组高表达相符,具有作为不良预后生物标志物的潜力。*AC100872.2* 为非编码 RNA,不具有蛋白质编码功能,但在本研究的预测模型中表现出与肝细胞癌疾病进展相关,提示 *AC100872.2* 可能在肝细胞癌的发展过程中扮演未知的角色,后续可开展进一步的功能研究。另有研究表明,*AC026412.3* 是肝癌患者重要的预后因素,在所有 HCC 细胞中都呈现高表达,促进 HCC 细胞增殖^[14]。在 HCC 中,*AC026356.1* 的 m6A 修饰水平也增加,并且与 HCC 患者的低生存率显著相关。功能测定显示,m6A 修饰的 *AC026356.1* 促进 HCC 细胞增殖、迁移和肝转移,基因集富集分析显示 *AC026356.1* 激活了白细胞介素 - 11 (interleukin - 11, IL - 11)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路。机制研究表明^[15],m6A 修饰的 *AC026356.1* 能够与胰岛素样生长因子 2 mRNA 结合蛋白 1 (insulin - like growth factor 2 mRNA - binding protein 1, IGF2BP1) 结合,两者相互作用促进了 IL - 11 mRNA 与 IGF2BP1 的结合,导致 IL - 11 mRNA 的稳定性和 IL - 11 分泌增加。而功能挽救试验显示 IL - 11 的缺失能够逆转 *AC026356.1* 的致癌作用。这些发现揭示了 m6A 修饰对 RNA 生物功能的潜在影响,并表明靶向 m6A 修饰可能是 HCC 治疗的一种新策略。有研究通过定量实时聚合酶链式反应 (quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT - PCR) 检测 HCC 组织中 *FOXD2 - AS1* 的相对水平,探讨 *FOXD2 - AS1* 影响 HCC 细胞功能调节中的作用。*FOXD2 - AS1* 在 HCC 组织中表达上调,特别是在大肿瘤或Ⅲ - Ⅳ期病例中。高水平的 *FOXD2 - AS1* 可预测 HCC 患者的不良预后。因此,*FOXD2 - AS1* 通过上调 TWIST 家族碱性螺旋 - 环 - 螺旋转录因子 1 (TWIST family BHLH transcription factor 1, TWIST1) 促进 HCC 的进展^[16]。结合以上报道,本研究所筛选出的 lncRNA 是有预后价值的。

根据本研究结果,5 种肝细胞癌坏死相关 lncRNA 在高风险组中呈现显著高表达,提示可能作为促癌基因发挥作用,该表达模式的显著差异进一步证实基于这 5 个 lncRNA 构建的风险模型能够有效区分具有不同生物学特性和临床预后的患者群体。本研究构建的预后模型的核心预测参数是基于 LASSO - Cox 回归筛选出的 5 个关键 lncRNA 的表达量及其回归系数所计算出的综合风险评分,该评分作为一个连续的量化指标,能够有效区分高危和低危患者,将此风险评分与传统的临床指标相结合,构建了列线图,可精准、可

根据本研究结果,5 种肝细胞癌坏死相关 lncRNA 在高风险组中呈现显著高表达,提示可能作为促癌基因发挥作用,该表达模式的显著差异进一步证实基于这 5 个 lncRNA 构建的风险模型能够有效区分具有不同生物学特性和临床预后的患者群体。本研究构建的预后模型的核心预测参数是基于 LASSO - Cox 回归筛选出的 5 个关键 lncRNA 的表达量及其回归系数所计算出的综合风险评分,该评分作为一个连续的量化指标,能够有效区分高危和低危患者,将此风险评分与传统的临床指标相结合,构建了列线图,可精准、可

视化预测患者个体化生存概率,具有一定的临床意义。ROC 曲线分析显示,该列线图模型预测1年、3年和5年生存率的 AUC 值分别为 0.781、0.663 和 0.686(均 $P < 0.001$)。本模型中,1年生存率的预测效能最佳(AUC = 0.781),3年和5年的预测效能有所下降但仍具有统计学意义,这与随着时间推移,影响患者生存的不可测因素增多,预测难度增加有关。总体而言,该模型显示出对 HCC 患者短期预后,尤其是1年生存率,具有较好的预测价值。

综上,本研究基于 TCGA 数据库,根据坏死性凋亡相关 lncRNA 在 HCC 患者中的差异化表达构建了 HCC 预后模型并进行初步验证,该模型对于临床预后的预测具有一定价值。*TMCC1-AS1*、*AC026412.3*、*AC026356.1*、*AC100872.2* 和 *FOXD2-AS1* 这5种候选 lncRNA 可能作为 HCC 的潜在生物标志物。然而,由于本研究是基于生物信息学分析和公共数据库数据的回顾性研究,获得的数据和样本量有限,尚需一定的临床验证。坏死相关 lncRNA 表达特征预后模型对 HCC 患者免疫调节的准确性仍将是一个重要的临床课题,需要通过进一步的前瞻性试验进行验证。此外,lncRNA 影响 HCC 进展的分子机制还需深入探索。

参考文献:

- [1] 郭丹丹,张永宏. 辅助性 T 细胞及其特征性细胞因子在肝细胞癌发生发展中作用的研究进展 [J]. 北京医学,2022,44(1): 64—67.
- [2] WANG W, MIN L, QIU X, *et al.* Biological function of long non-coding RNA (lncRNA) Xist [J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 645647. 2021 - 06 - 10 [2025 - 02 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34178980/>.
- [3] SHAH M, SARKAR D. HCC - related lncRNAs: Roles and mechanisms [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(1): 597.
- [4] MENG X, DANG T, CHAI J. From apoptosis to necroptosis: The death wishes to cancer [J/OL]. *Cancer Control*, 2021, 28: 10732748211066311. 2021 - 01 - 01 [2025 - 02 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34913371/>.
- [5] WANG J, ZHOU Y, GU C, *et al.* LncRNA *SAMD12-AS1* suppresses proliferation and migration of hepatocellular carcinoma via p53 signaling pathway [J/OL]. *J Oncol*, 2022, 2022: 9096365. 2022 - 08 - 23 [2025 - 02 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36052283/>.
- [6] 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2024, 10(3): 17—68.
- [7] 陈君, 张宁. 基于 TCGA 数据库构建和验证肝癌的溶酶体相关预后模型 [J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(24): 3656—3659.
- [8] 孙威, 贺亮, 张浩. 美国癌症联合委员会甲状腺癌分期系统(第8版)更新解读 [J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(3): 255—258.
- [9] NACTEGAAL I D, ODZE R D, KLIMSTRA D, *et al.* The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182—188.
- [10] ZAHEDI - AMIRI A, MALONE K, BEUG S T, *et al.* Autophagy in tumor immunity and viral - based immunotherapeutic approaches in cancer [J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2672.
- [11] HE W P, CHEN Y Y, WU L X, *et al.* A novel necroptosis - related lncRNA signature for predicting prognosis and anti - cancer treatment response in endometrial cancer [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1018544. 2022 - 11 - 16 [2025 - 02 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36466815/>.
- [12] MOHAMMED S, THADATHIL N, SELVARANI R, *et al.* Necroptosis contributes to chronic inflammation and fibrosis in aging liver [J/OL]. *Aging Cell*, 2021, 20(12): e13512. 2021 - 11 - 11 [2025 - 02 - 05]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8672775/>.
- [13] XU L, CHEN S, LI Q, *et al.* Integrating bioinformatics and experimental validation to unveil disulfidptosis - related lncRNAs as prognostic biomarker and therapeutic target in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2024, 24(1): 30.
- [14] XU K, DAI C, YANG J, *et al.* Disulfidptosis - related lncRNA signatures assess immune microenvironment and drug sensitivity in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Comput Biol Med*, 2024, 169: 107930. 2024 - 01 - 04 [2025 - 02 - 05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38199215/>.
- [15] WEI H, YANG J, LU R, *et al.* m⁶A modification of AC026356.1 facilitates hepatocellular carcinoma progression by regulating the IGF2BP1 - IL11 axis [J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 19124.
- [16] CHEN G, ZHANG W L, ZHANG S M, *et al.* LncRNA *FOXD2-AS1* facilitates the progression of hepatocellular carcinoma by regulating *TWIST1* [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(10): 4536—4543. (收稿日期 2025 - 07 - 02)