

坏死性凋亡相关 lncRNA 在子宫内膜癌预后和免疫治疗中的综合应用分析

崔熙¹, 谈爽¹, 崔辽², 杨洋³, 赵静^{3*}

¹陕西中医药大学第二临床医学院 陕西咸阳

²陕西中医药大学第二附属医院 陕西咸阳

³西安市人民医院 / 西安市第四医院生殖医学中心 陕西西安

【摘要】目的 开发并验证一种基于坏死性凋亡相关的 lncRNA 预后模型,旨在探讨坏死性凋亡相关 lncRNA 在子宫内膜癌中的潜在预后价值及其与子宫内膜癌 (EC) 免疫微环境和治疗反应的关系。**方法** 从癌症基因组图谱 (TCGA) (<https://portal.gdc.cancer.gov>) 下载子宫内膜癌患者的转录组数据和临床数据。通过 Pearson 相关分析鉴定坏死性凋亡相关的 lncRNA。采用单因素 Cox 和多因素 Cox 回归分析、LASSO 回归构建坏死性凋亡相关 lncRNA 模型。采用 Kaplan-Meier 分析、受试者工作特征 (ROC) 曲线、列线图 and 校准曲线来验证该模型。最后进行了基因富集分析 (GSEA)、免疫分析和药物敏感性分析。**结果** 基于坏死性凋亡相关基因鉴定出 377 个在正常和子宫内膜癌样本之间差异表达的 lncRNA。通过 Cox 回归分析和 LASSO 回归建立了由 9 种坏死性凋亡相关 lncRNA (AL021578.1、CDKN2B-AS1、AL137003.1、UNQ6494、AC064801.1、AC027319.1、AC244517.7、LINC00942、AL031770.1) 组成的预后风险模型。根据这一模型,子宫内膜癌患者被分为低风险组和高风险组。Cox 回归证实该特征为独立的预后预测因子, AUC 值为 0.729, 用于预测患者 1 年的总生存期 (OS)。然后建立临床特征 (包括年龄和病理分级) 的列线图及校准图, 校准图用来验证列线图与模型中 1 年、3 年和 5 年生存期的预测具有良好的一致性。此外, GSEA 分析表明, 与癌症相关的信号通路被富集在低危组; 免疫分析显示, 大多数免疫细胞、ESTIMAT 评分和免疫评分均与风险评分呈负相关, 低风险组免疫检查点基因的表达更高。此外, 低风险组患者对司美替尼、塞来昔布、来他替尼、阿糖胞苷、二甲双胍等药物的敏感性更高。**结论** 基于 9 种坏死性凋亡相关的 lncRNA, 建立了一个可以用来预测子宫内膜癌患者的预后、肿瘤免疫微环境及治疗反应的模型。靶向这些 lncRNA 将是全身治疗失败的另外一种新方法。因此, lncRNA、坏死性凋亡和子宫内膜癌之间的分子机制值得研究。

【关键词】 子宫内膜癌; 坏死性凋亡; 长非编码 RNA; 预后模型; 生物信息学

【收稿日期】 2023 年 2 月 23 日 **【出刊日期】** 2023 年 4 月 8 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20230156

Comprehensive analysis of necroptosis-associated lncRNA in prognosis and immunotherapy of endometrial cancer

Xi Cui¹, Shuang Tan¹, Liao Cui², Yang Yang³, Jing Zhao^{3}*

¹*The Second Clinical Medical College of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi*

²*The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi*

³*Xi'an People's Hospital/Reproductive Medicine Center, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an, Shaanxi*

【Abstract】 Objective To develop and validate a prognostic model based on necroptosis-associated lncRNA, aiming to explore the potential prognostic value of necroptosis-associated lncRNA in endometrial cancer and its relationship with the immune microenvironment and treatment response in endometrial cancer (EC). **Methods** Transcriptomic and clinical data of endometrial cancer patients were downloaded from The Cancer Genome Atlas

作者简介: 崔熙 (1997-) 女, 硕士研究生, 主要从事妇科肿瘤和生殖医学的研究。

*通讯作者: 赵静, 医学博士, 主要从事妇科疾病和生殖医学的研究。

(TCGA) (<https://portal.gdc.cancer.gov>). Necroptosis-associated lncRNAs were identified by Pearson correlation analysis, one-way Cox and multi-way Cox regression analysis, and LASSO regression were used to construct necroptosis-associated lncRNA models. Kaplan-Meier analysis, subject operating characteristic (ROC) curves, column line plots and calibration curves were used to validate the model. Finally, gene set enrichment analysis (GSEA), immunoassay and drug sensitivity analysis were performed. **Results** 377 lncRNAs differentially expressed between normal and endometrial cancer samples were identified based on necroptosis-associated genes. lncRNAs were established by Cox regression analysis and LASSO regression consisting of nine necroptosis-associated lncRNAs (AL021578.1, CDKN2B-AS1, AL137003.1, UNQ6494 AC064801.1, AC027319.1, AC244517.7, LINC00942, AL031770.1) as a prognostic risk model. According to this model, patients with endometrial cancer were divided into low- and high-risk groups. cox regression confirmed this feature as an independent prognostic predictor with an AUC value of 0.729 for predicting patients' overall survival (OS) at 1 year. Columnar plots of clinical characteristics (including age and pathological grading) and calibration plots were then created, and calibration plots were used to verify that the columnar plots were in good agreement with the predictions of 1-year, 3-year, and 5-year survival in the model. In addition, GSEA analysis showed that signaling pathways associated with cancer were enriched in the low-risk group; immune analysis showed that most immune cells, ESTIMAT score and immune score were negatively correlated with risk score, and the expression of immune checkpoint genes was higher in the low-risk group. In addition, patients in the low-risk group were more sensitive to drugs such as semitinib, celecoxib, leptatinib, cytarabine, and metformin. **Conclusions** Based on nine necroptosis-associated lncRNAs, a model was developed that can be used to predict prognosis, tumor immune microenvironment, and treatment response in patients with endometrial cancer. Targeting these lncRNAs would be an additional novel approach to systemic treatment failure. Therefore, the molecular mechanisms between lncRNAs, necroptosis and endometrial cancer deserve to be investigated.

【Keywords】 Endometrial cancer; necroptosis; long non-coding RNA; prognostic model; bioinformatics

子宫内膜癌 (Endometrial cancer, EC) 是女性生殖道第二大常见肿瘤^[1]。2021 年美国公布 EC 新发病例 66570 例, 死亡病例 12940 例^[2]。令人遗憾的是, 即使辅以放化疗, 高危患者的预后仍不理想^[3]。因此, 鉴定对于诊断和预后的可靠特异性生物标志物对于 EC 的治疗至关重要。

坏死性凋亡是细胞程序性死亡的一种形式, 最近的研究揭示了其将作为一种新型癌症疗法^[4]。而且已有越来越多的化疗药物通过诱导细胞发生坏死性凋亡来抵御癌症^[5]。

长非编码 RNA (lncRNA) 是一类长度超过 200 个核苷酸的非编码 RNA, 主要负责机体的免疫反应、代谢调节和细胞转移^[6]。研究发现 lncRNA 与坏死性凋亡之间存在密切相关性^[7], 如: 坏死性凋亡相关的 lncRNA 可以预测卵巢癌的预后^[8]、lncRNA H19 衍生的 microRNA-675 通过靶向 FADD 促进肝坏死性凋亡^[9]等。

虽然清楚的获悉坏死性凋亡相关基因与肿瘤预后关系密切, 但是目前有关坏死性凋亡相关 lncRNA 在子宫内膜癌中的研究仍然很少, 这也是本次研究的出

发点。

1 资料与方法

1.1 EC 患者信息的获取

从癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 中下载子宫内膜癌患者的 RNA 转录组数据集 (HTSeq-Counts 和 HTSeq-FPKM) 和相关临床信息, 并删除了总生存期 (OS) 缺失或较短 (<30 天) 的患者数据, 以减少分析中的统计偏倚。

1.2 坏死性凋亡相关 lncRNA 的鉴定

从以往报道的文献中获得 67 个坏死性凋亡基因的列表^[10], 通过 Pearson 相关性分析获取 67 个坏死性凋亡相关性基因与 lncRNA 表达的相关性, 所有的坏死性凋亡相关 lncRNA (NRlncRNA) 均应符合相关系数标准 ($|\text{pearson } R| > 0.4$) 和 $p < 0.001$ 。用 Strawberry Perl (perl 5.30.0) (<https://www.perl.org/>) 和 R 软件 (R 4.1.3) (<https://www.r-project.org/>) 通过 limma R 包筛选合成数据矩阵后, 获得了 377 个差异表达的 lncRNA ($\text{Log}_2(\text{FC}) > 1$, $\text{FDR} \leq 0.05$)。

1.3 NRlncRNA 预后风险模型的构建与验证

使用 perl 语言 (perl 5.30.0) 将差异表达的 NRlncRNA 表达数据与生存时间数据相结合。使用 “Survival” 包进行单变量 Cox 回归分析, 以筛选出具有预后值的 NRlncRNA。为了防止过度拟合, 采用最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 回归模型缩小候选基因范围并建立预后模型。之后, 对筛选基因进行多因素 Cox 回归分析, 绘制预后 NRlncRNA 基因相关网络, 建立预测生存时间的风险评分模型, 输出模型基因中包含风险评分系数 (coef)。并基于以下公式计算了每位 EC 患者的风险评分:

$$riskscore = \sum_{i=1}^n coef(i) * expr(i)$$

Coef (i) 表示每个 lncRNA、Expr (i) 表示每个 lncRNA 表达水平的多因素 Cox 回归分析的回归系数。将患者分为低危组和高危组, 以风险评分为临界值。采用 Kaplan-Meier 方法和对数秩测试, 分析低危人群和高危人群之间 EC 患者的 OS 是否存在差异。

1.4 预后模型的评估

单变量和多变量 Cox 回归分析用于验证模型中的风险评分是否为 EC 患者的独立预后因素。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线的预后特征和临床特征, 并用 R 中的 “survival,” “survminer” and “timeROC” 包计算曲线下面积 (AUC)。通过结合风险评分、年龄和肿瘤病理分级生成列线图来预测 EC 患者的 1 年、3 年和 5 年总生存期。绘制校准曲线以评估列线图是否与实际情况一致。整个过程通过 R 中的 “survival”, “regplot” 和 “rms” 包实现。

1.5 风险预后模型的基因集富集分析

使用基因集富集分析 (GSEA) 软件 4.1.2 (<http://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>) 来实施 GSEA 并确定低风险组和高危组之间的显著富集途径。 $p < 0.05$ 和 $FDR < 0.05$ 的数值被认为是统计学显著性的阈值。结果通过 gridExtra, grid 和 ggplot2 R 包进行可视化。

1.6 估计肿瘤免疫微环境的预后特征

为了探究坏死性凋亡相关的 lncRNA 特征与免疫微环境和免疫检查点之间的相关性, 首先使用 R 软件包 “scales”, “ggplot2”, “ggtext”, “tidyverse” 和 “ggpubr” 绘制气泡图进行免疫细胞和风险评分相关性分析。然后应用 “GSVA” 和 “GSEABase” 包进行单样本 GSEA (ssGSEA), 获得每个样本的免疫细胞和免疫相关功

能评分, 并用 “ggpubr” 和 “reshape2” 包绘制 ssGSEA 差异分析图。

使用 R 中的 “ESTIMATE” 和 “limma” 包计算每个病例中肿瘤组织中的免疫细胞和基质细胞的数量, 以获得免疫评分和基质评分; 免疫评分和基质评分的总和是 ESTIMATE 评分, 与肿瘤纯度呈负相关。使用 “ggpubr” 包绘制了高危组和低危组中基质细胞和免疫细胞变异性的箱线图。利用 “ggplot2” 和 “ggpubr” 进行差异免疫检查点分析, 绘制高低危组免疫检查点相关基因表达的箱线图。

1.7 临床治疗模型的探索

使用 pROphetic R 包评估治疗反应, 筛选出该疾病常见的潜在药物, 通过 EC 患者对癌症药物敏感性基因组学 (GDSC) (<https://www.cancerrxgene.org/>) 的半最大抑制浓度 (IC50) 来确定治疗效率^[11]。

2 结果

2.1 识别 EC 患者中与坏死性凋亡相关的 lncRNA

比较 TCGA 数据库中 35 个正常样本和 552 个 EC 样本中 67 个坏死性凋亡相关基因的表达水平。在这些 lncRNA 中, 有 4, 795 个 lncRNA 符合标准 (pearson 相关系数 > 0.4 和 p 值 < 0.001) (图 1A)。鉴定了 377 个差异表达的坏死性凋亡相关 lncRNA ($|\log_2FC| > 1$ 和 $p < 0.05$) (图 1B); 230 例上调, 147 例下调。图中显示了 100 种差异表达的坏死性凋亡相关的 lncRNA (图 1C)。

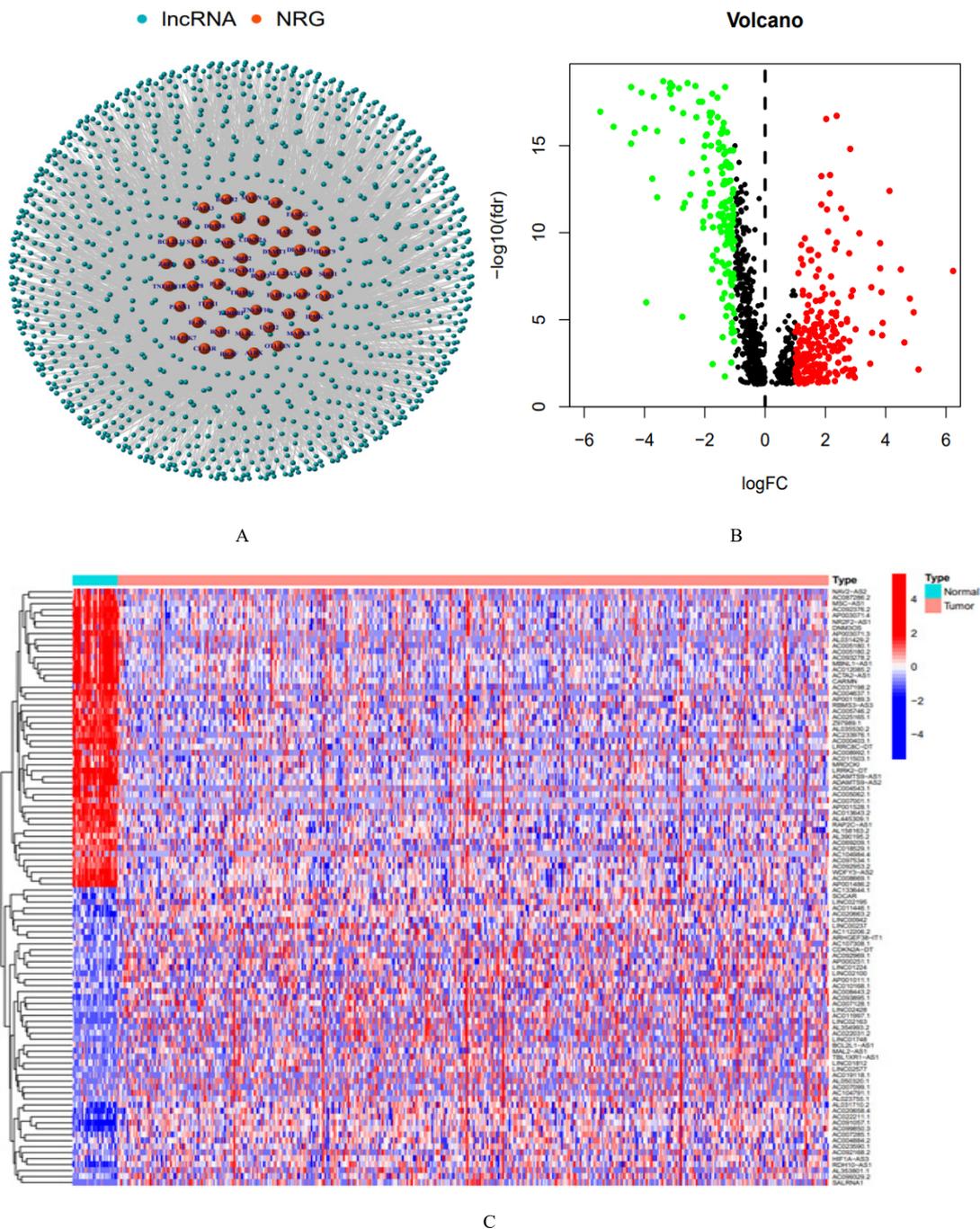
2.2 风险模型的构建与验证

基于单因素 Cox 回归分析, 发现了 31 个坏死性凋亡相关的 lncRNA 与 EC 患者的总生存率显著相关 (所有 $p < 0.05$, 图 2A), 并创建了这些 lncRNA 在肿瘤和正常组织之间的不同表达的热图 (图 2B)。为了避免过度拟合, 对这些 lncRNA 进行 LASSO 回归分析 (图 2C、D), 除了 AC027319.1, 桑基图中其余 30 个 lncRNA 均正向调节坏死性凋亡基因 (图 2E)。通过多因素 Cox 回归分析, 构建了由 9 个坏死性凋亡相关的 lncRNA 组成的预测模型 (AL021578.1、CDKN2B-AS1、AL137003.1、UNQ6494、AC064801.1、AC027319.1、AC244517.7、LINC00942、AL031770.1), 风险评分 = $AL021578.1 \times (1.14342007816586) + CDKN2B-AS1 \times (1.16341867334832) + AL137003.1 \times (-1.08545003674366) + UNQ6494 \times (-2.74067832808305) + AC064801.1 \times (-1.32196972154713) + AC027319.1 \times (-1.23398437433274) + AC244517.7 \times$

(0.923411269266121) +LINC00942×
(0.643679727361277) +AL031770.1×
(-1.63292432534427) [12]。

在训练集、验证集和整体集中, 分别比较高危组和低危组(图 3A-C), 发现高危人群的死亡率更高(图

3D-F)。9 个 lncRNA 的热图显示在(图 3G-I), 生存曲线显示三组高危组的预后较差(图 3J-L)。此外, 该肿瘤的病理分级也被确定为重要的预后因素(图 3M)。

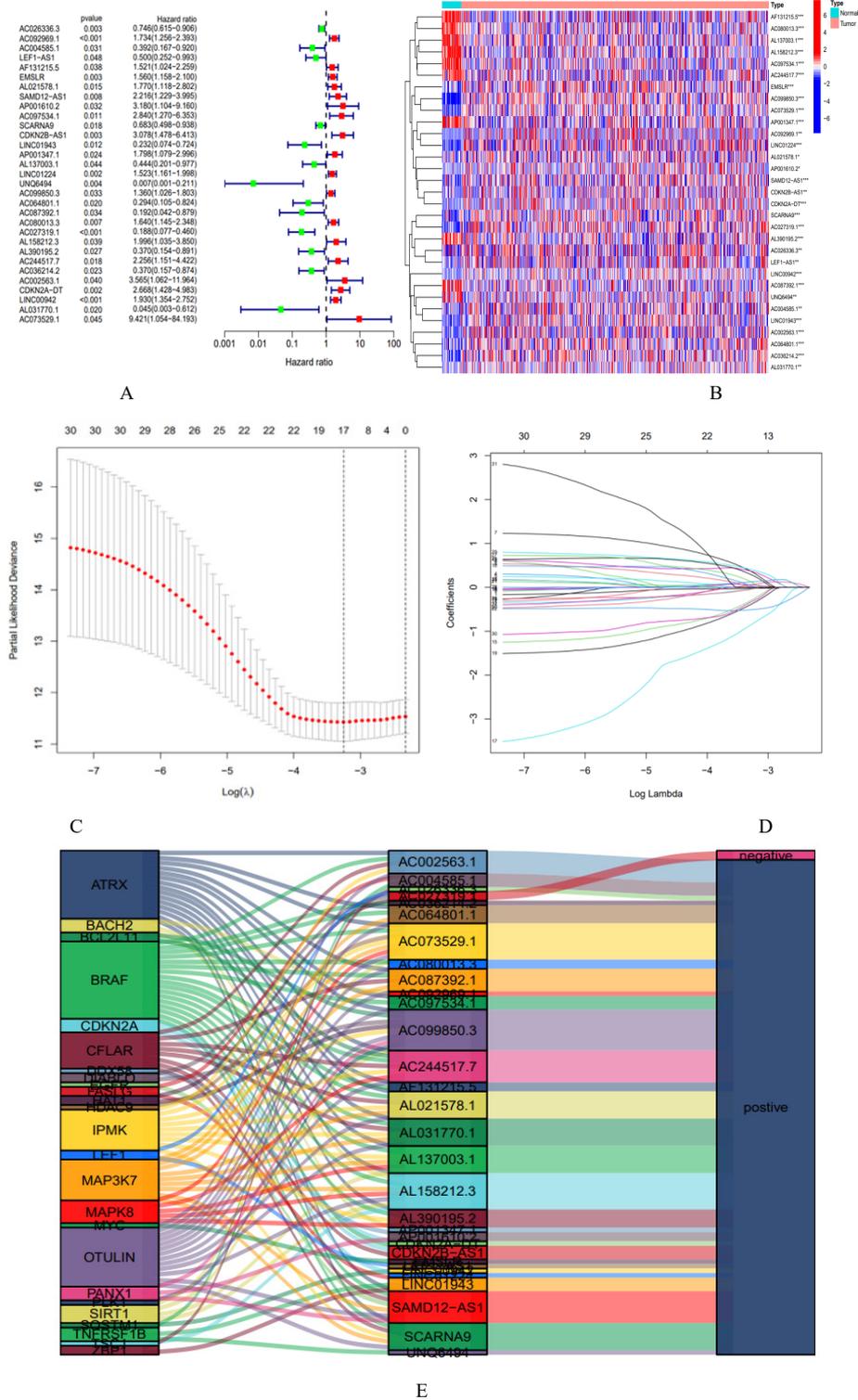


A: 坏死性凋亡相关基因与 lncRNA 的网络关系图

B: 377 个差异表达 lncRNA 的火山图。(红点代表上调的 lncRNA, 黑点代表下调的 lncRNA)

C: 100 个差异表达的坏死性凋亡相关 lncRNA

图 1 筛选子宫内膜癌中与坏死性凋亡相关的 lncRNA



A: 通过单因素 Cox 回归分析在森林图中筛选了 31 个与 UCEC 患者总生存期相关的坏死性凋亡 lncRNA。*p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

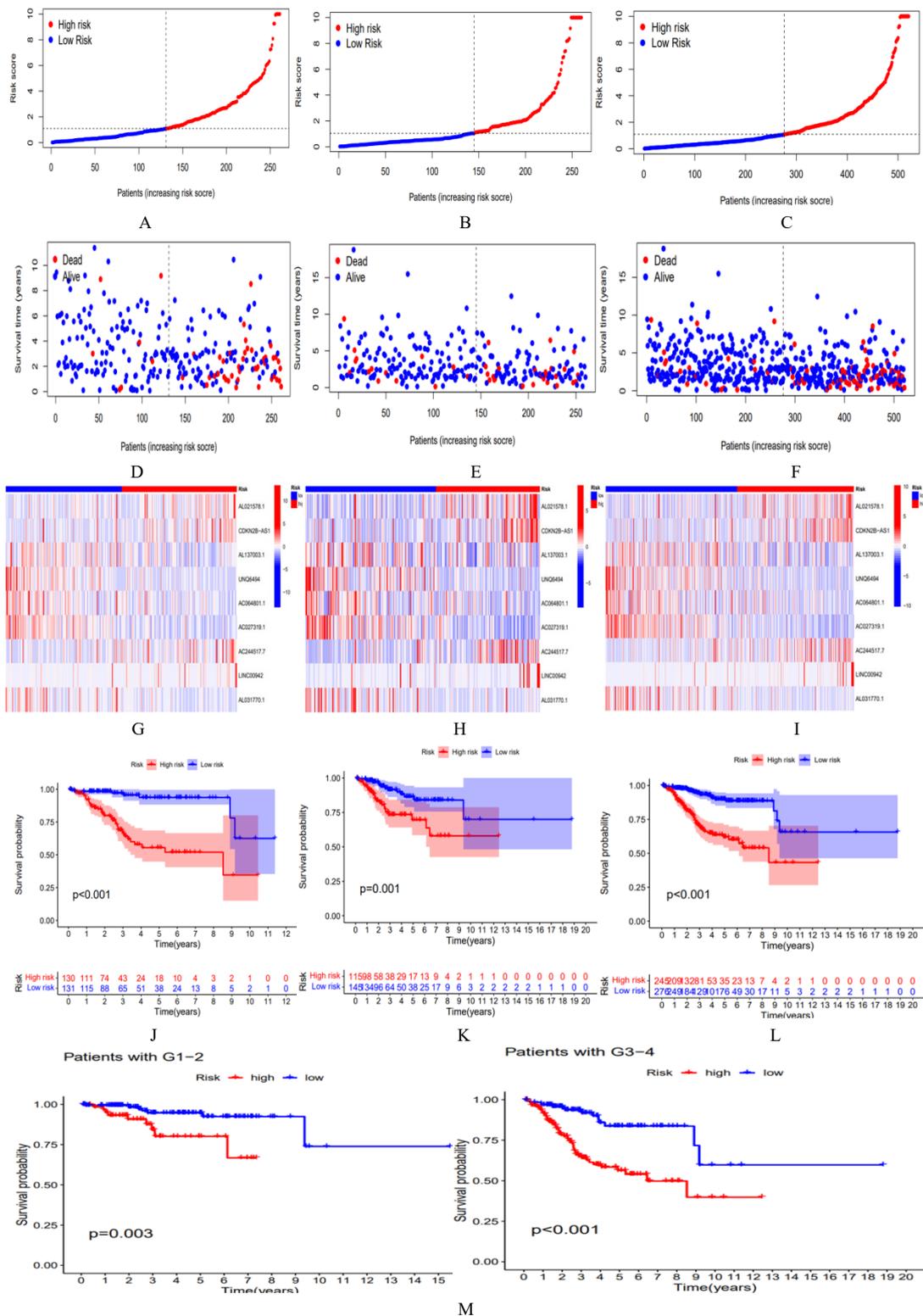
B: 31 个 lncRNA 在肿瘤和正常组织中的不同表达

C: 具有 10 倍交叉验证的 LASSO 模型

D: 31 种与坏死性凋亡相关 lncRNA 的 LASSO 系数曲线

E: 桑基图中坏死性凋亡相关基因与 lncRNA 的相关性

图 2 鉴定在子宫内膜癌中与总生存期相关的坏死性凋亡 lncRNA



A-C: 训练集、验证集和整体集中高、低风险组的风险评分
 D-F: 训练集、验证集和整体集中高、低风险组的存活率
 G-I: 9 个 lncRNA 在训练集、验证集和整体集中的热图
 J-L: 训练集、验证集和整体集中高、低风险组的 Kaplan-Meier 生存曲线
 M: 高、低风险组的患者在不同肿瘤病理分级下的 Kaplan-Meier 生存曲线

图 3 训练集、验证集和整体集的预后分析

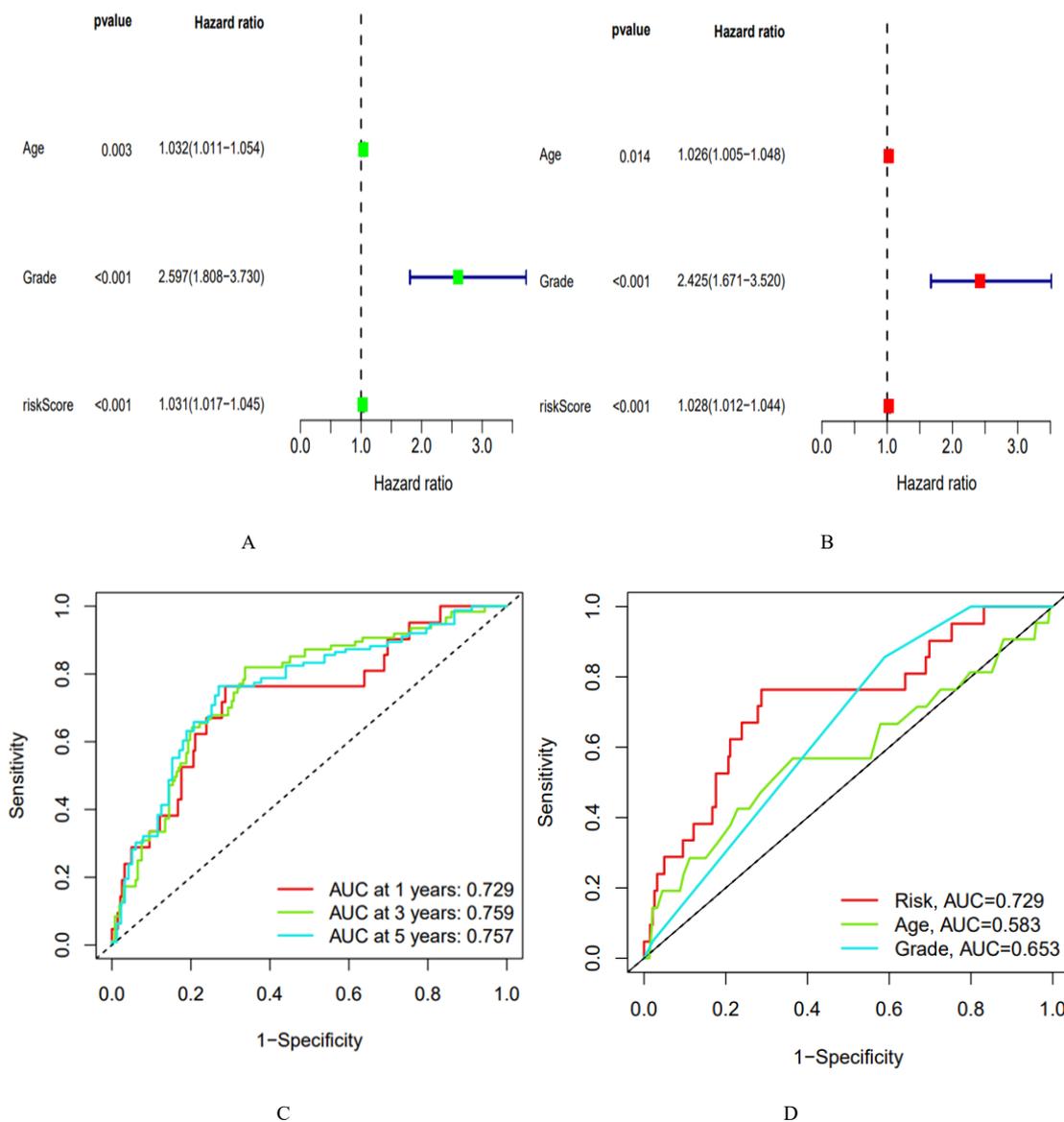
2.3 风险评估

构建的风险模型是否是 EC 患者的独立预后因素仍有待验证。在整体集中, 通过单因素 Cox 分析和多因素 Cox 分析, 风险评分的风险比 (HR) 分别为 1.031 和 1.028 (图 4A、B)。ROC 曲线用于 EC 患者总生存期风险特征的预测评估, 其结果由 ROC 曲线下面积 (AUC) 解释, 1 年、3 年和 5 年的 AUC 在整体集中分别为 0.729、0.759、0.757 (图 4C)。此外, 结合年龄和肿瘤分级的临床信息, 构建了一条时间依赖性的

ROC 曲线, AUC 分别为 0.583、0.653 (图 4D)。这些结果证实构建的风险模型可能是 EC 患者的独立和主要预测因子。

2.4 列线图 and 校准

基于风险评分 (包括年龄、肿瘤分级) 的临床特征, 建立了用于预测 EC 患者 1 年、3 年和 5 年生存率的列线图 (图 5A), 校准图用于证明列线图与模型中 1 年、3 年和 5 年生存期的预测具有良好的一致性 (图 5B)。

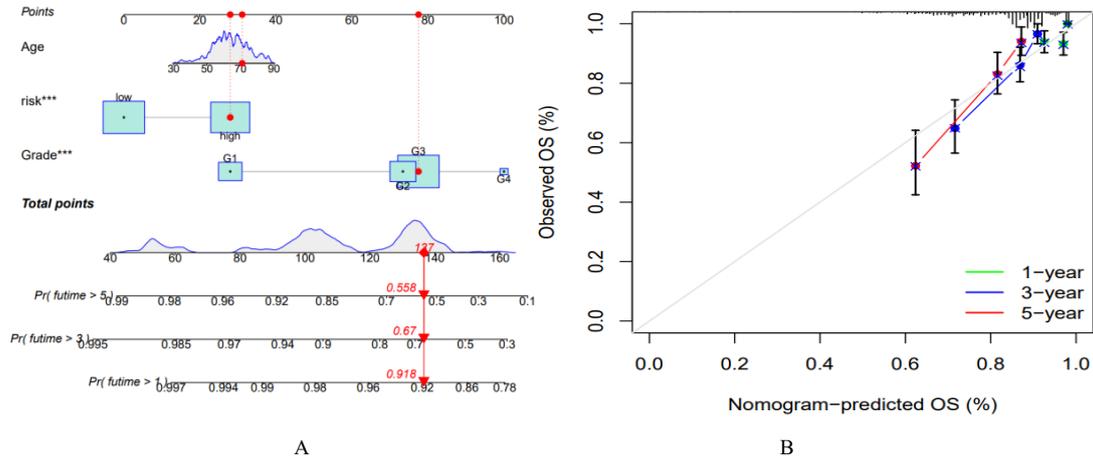


A、B: 单因素和多因素 Cox 回归分析的临床特征和风险评估

C: 使用 ROC 曲线评估 UCEC 患者 1 年、3 年和 5 年总生存期的风险特征的预测性能

D: 风险特征和临床因素 (年龄、肿瘤分级) 的预测准确性比较

图 4 在整体集中验证风险模型作为预后的独立预测因子



A: 根据年龄和肿瘤病理分级的危险因素预测 EC 患者 1 年、3 年和 5 年生存率的列线图

B: 用于证明列线图可靠性的 1 年、3 年和 5 年校准图

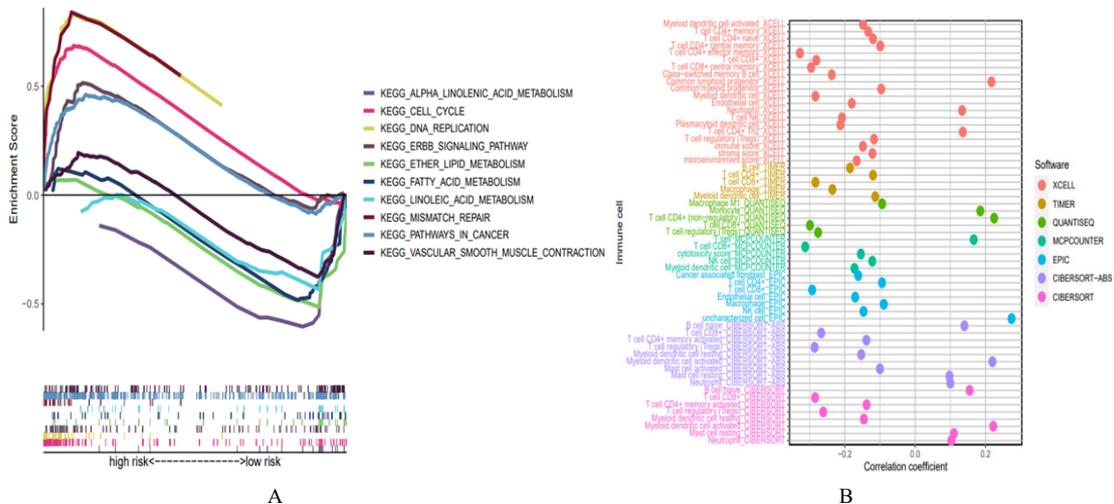
图 5 列线图和校准图

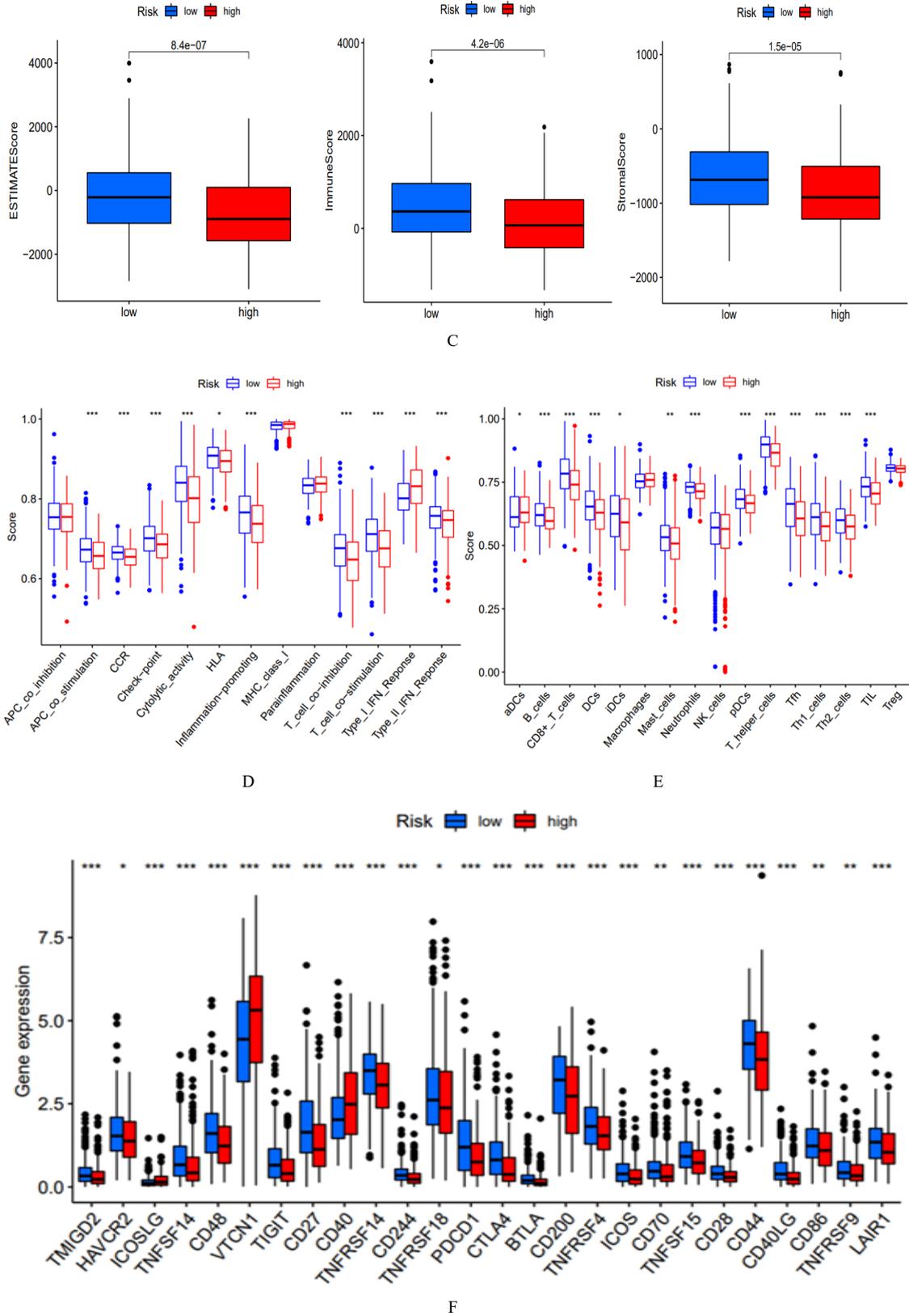
2.5 不同风险组的通路富集分析及免疫状态

为了研究风险组的生物功能，利用 GSEA 软件探索了整个集合的 KEGG 富集途径。高危组前 5 个途径为 α -亚麻酸代谢、细胞周期、DNA 复制、ERBB 信号通路和醚酯代谢；脂肪酸代谢、亚麻酸代谢、错配修复、血管平滑肌收缩及癌症相关信号通路则为低危组前 5 个富集途径（图 6A）。

人体的免疫系统与肿瘤发展密切相关，可以通过多种途径消除肿瘤细胞或抑制其生长。因此，通过对不同软件（XCELL、TIMER、QUANTISEQ、MCPCOUNTER、EPIC、CIBERSORT-ABS、CIBERSORT）的预测分析发现了丰富的免疫细胞与风险模型相关联，并绘出免疫细胞气泡图（图 6B）。发现与高风险组相比，低风险组的免疫评分和估计评分

较高（图 6C）。此外，免疫功能相关生物标志物与 ssGSEA 评分之间的相关性更强，这表明低风险组具有较高的免疫浸润状态（图 6D、E）。最后研究了 26 个免疫检查点基因的表达与风险评分之间的相关性（图 7F），低危患者表现出 23 种免疫检查点基因的较高表达，即 TMIGD2、HAVCR2、TNFSF14、CD48、TIGIT、CD27、TNFRSF14、CD244、TNFRSF18、PDCD1、CTLA4、BTLA、CD200、TNFRSF4、ICOS、CD70、TNFSF15、CD28、CD44、CD40LG、CD86、TNFRSF9、LAIR1，其余 3 个在高风险组中高度表达。总的来说，这些结果表明，模型中的 NRL 特征会影响肿瘤免疫细胞（TIC）浸润，并且有望成为免疫治疗的候选生物标志物。





A: GSEA 在高风险组和低风险组表现出显著富集的五大途径; B: 高、低风险组人群的免疫细胞气泡图; C: 低危组和高危组免疫相关评分的比较; D: 风险组免疫功能的差异; E: 免疫细胞在高、低风险组的差异; F: 风险组中 26 个检查点表达的差异分析

图 6 肿瘤免疫因子的研究

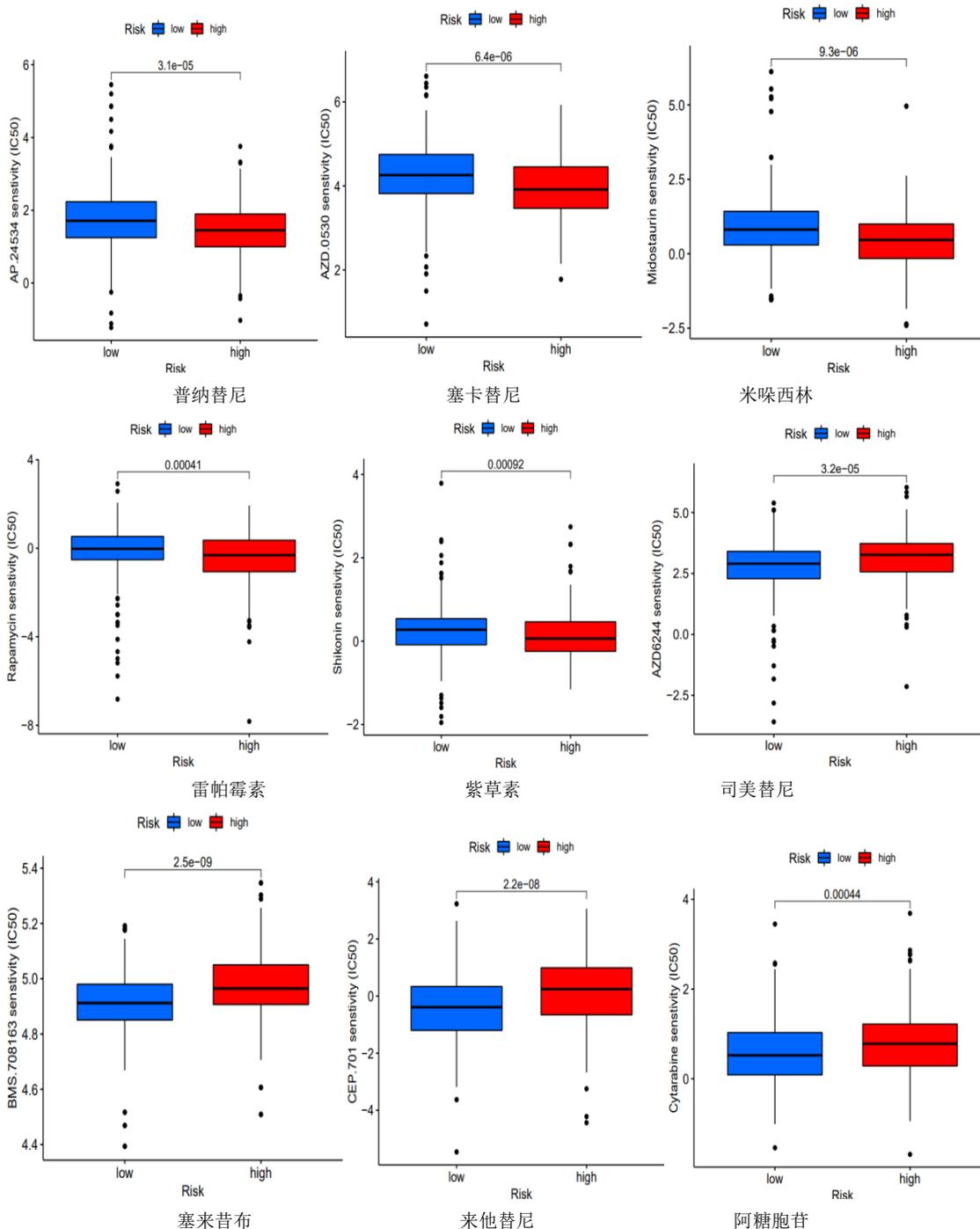
2.6 坏死性凋亡相关 IncRNA 特征基因与药物敏感性的相关性研究

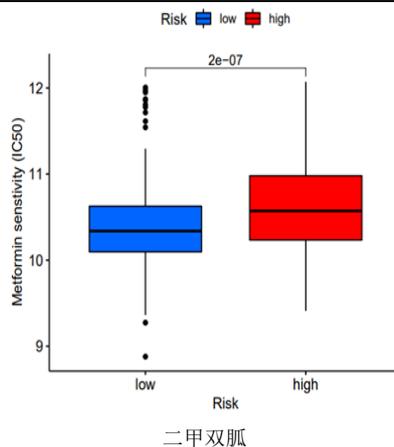
比较高、低风险组之间 EC 患者对常用抗癌药物的敏感性, 以确定潜在的治疗药物。结果表明, 风险评分较高的 EC 患者对普纳替尼、塞卡替尼、米哌西林、雷帕霉素、紫草素等有更好的反应性, 风险评分较低的 EC 患者对司美替尼、塞来昔布、来他替尼、阿糖胞苷、二甲双胍等有较好的反应性。这为 EC 患

者的临床治疗提供了新的策略。

3 讨论

作为一种起源于子宫内膜上皮的恶性肿瘤, 子宫内膜癌发病率和病死率的升高主要与人口老龄化、代谢性疾病发病率升高、不孕不育患病率增加等有关^[13]。近年来, 越来越多的研究强调了 IncRNA 在 EC 中的关键作用, 但他们之间的具体关系并不完全清楚, 仍然是研究的热点。





(AP.24534-普纳替尼) (AZD.0530-塞卡替尼) (Midostaurin-米哚西林) (Rapamycin-雷帕霉素) (Shikonin-紫草素) (AZD6244-司美替尼) (BMS.708163-塞来昔布) (CEP.701-来他替尼) (Cytarabine-阿糖胞苷) (Metformin-二甲双胍)

图7 低危组和高危组之间潜在治疗药物预测

最近很多发现揭示了与坏死性凋亡相关的 lncRNA 可以预测癌症预后和介导治疗。如: 坏死性凋亡相关的 lncRNA 可以预测胃癌的预后, 并有助于区分冷热肿瘤^[10], 这对进行坏死性凋亡相关肿瘤微环境的探索提供了参考价值。同时, Liu 团队使用黄连素与顺铂联合诱导卵巢癌细胞的坏死性凋亡^[14], 对后续的肿瘤潜在药物筛选和临床用药发挥了巨大的指导意义。但在涉及子宫内膜癌与坏死性凋亡相关的领域仍然不足。

本研究从 TCGA 数据库出发, 首先下载子宫内膜癌患者的转录组数据和临床数据, 以确定 EC 中与坏死性凋亡相关的 lncRNA, 然后构建预后模型。ROC 曲线下面积 (AUC) 显示, 其 1 年、3 年和 5 年的表达量均大于 0.7, 说明构建的 lncRNA 模型预测预后具有准确可靠性。在这 9 种 lncRNA 中, UNQ6494 被确定为人肺腺癌中潜在的 lncRNA 生物标志物^[15]、AC244517.7 被鉴定为子宫内膜癌中介导细胞焦亡的免疫治疗标志物^[16]、LINC00942 被证实与胃癌中的化学耐药密切相关, 而且其高表达与胃癌患者预后不良呈正相关^[17]。但是对于其他几种 lncRNA, 目前暂未检索到相关研究, 这对后续的实验探索提供了理论依据。

免疫细胞在抗肿瘤活性中起着至关重要的作用, 例如破坏 CAR-T 细胞 (肿瘤特异性的嵌合抗原受体) 在治疗血液系统恶性肿瘤方面取得了显著成功^[18]、SIRPG 和 SLAMF1 被确定为新的免疫相关生物标志物, 可为 EC 的免疫治疗提供新的策略^[19]。在我们的研究中, 我们发现坏死性凋亡相关 lncRNA 预后模型的低

风险组免疫评分和估计评分均高于高风险组, 且免疫功能相关生物标志物与 ssGSEA 评分之间的相关性更强。因此, 我们推测低风险组患者可能更适合免疫治疗。

最后预测了一些可能用于子宫内膜癌治疗的潜在化疗药物。值得注意的是, 二甲双胍已被证明在包括 EC 在内的多种癌症中发挥抗肿瘤作用^[20], 其主要的分子机制集中于促进细胞周期停滞、促进细胞凋亡及自噬^[21], 同时在改善 EC 患者总生存期和降低复发率方面也有益处^[22]。我们的数据表明, 低风险组患者对二甲双胍更敏感。此外, 紫草素, 近年来也被大量研究证实可以用作妇科恶性肿瘤的治疗^[23]。Huang 等人发现紫草素通过抑制雌激素信号通路中雌激素受体 (ER α) 的表达, 以时间浓度依赖性方式抑制子宫内膜癌细胞的增殖^[24]; Yu 等人证明紫草素可以通过抑制 PI3K/AKT 信号通路中的 AKT 磷酸化, 上调下游靶蛋白 Bax 和下调 Bcl-2 蛋白表达来诱导子宫内膜癌细胞凋亡^[25]; 根据本篇文章的研究显示, 高风险组的子宫内膜癌患者对紫草素更敏感。总的来说, 无论是高、低风险组患者, 均已做出相应预测, 希望有助于加速这些药物的探索, 对未来的临床诊治有所帮助。

但是, 本研究也有一些片面性。(1) 所有分析数据都基于 TCGA 数据库, 并没有借助其他来源的数据进行分析, 这可能会导致结果偏倚。(2) 这些 lncRNA 作用于子宫内膜癌细胞, 影响其坏死性凋亡的机制仍然未知, 有必要进行进一步的功能和机制探究。(3) 我们的预后模型仅限于理论上的分析, 缺乏大量的临床随访数据进行支撑。

参考文献

- [1] LIU J, YIN J, WANG Y, et al. A comprehensive prognostic and immune analysis of enhancer RNA identifies IGFBP7-AS1 as a novel prognostic biomarker in Uterine Corpus Endometrial Carcinoma [J]. *Biol Proced Online*, 2022, 24 (1) : 9.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021, 71 (1) : 7-33.
- [3] DE BOER S M, POWELL M E, MILESHKIN L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3) : final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (3) : 295-309.
- [4] YAN J, WAN P, CHOKSI S, et al. Necroptosis and tumor progression [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8 (1) : 21-7.
- [5] FULDA S. Therapeutic exploitation of necroptosis for cancer therapy [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2014, 35: 51-6.
- [6] ZHU Y, WANG S, XI X, et al. Integrative analysis of long extracellular RNAs reveals a detection panel of noncoding RNAs for liver cancer [J]. *Theranostics*, 2021, 11 (1) : 181-93.
- [7] JIANG N, ZHANG X, GU X, et al. Progress in understanding the role of lncRNA in programmed cell death [J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7 (1) : 30.
- [8] HE Y B, FANG L W, HU D, et al. Necroptosis-associated long noncoding RNAs can predict prognosis and differentiate between cold and hot tumors in ovarian cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 967207.
- [9] HARARI-STEINFELD R, GEFEN M, SIMERZIN A, et al. The lncRNA H19-Derived MicroRNA-675 Promotes Liver Necroptosis by Targeting FADD [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13 (3) .
- [10] ZHAO Z, LIU H, ZHOU X, et al. Necroptosis-Related lncRNAs: Predicting Prognosis and the Distinction between the Cold and Hot Tumors in Gastric Cancer [J]. *J Oncol*, 2021, 2021: 6718443.
- [11] GEELEHER P, COX N J, HUANG R S. Clinical drug response can be predicted using baseline gene expression levels and in vitro drug sensitivity in cell lines [J]. *Genome Biol*, 2014, 15 (3) : R47.
- [12] HONG W, LIANG L, GU Y, et al. Immune-Related lncRNA to Construct Novel Signature and Predict the Immune Landscape of Human Hepatocellular Carcinoma [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 22: 937-47.
- [13] ZHAO L, FU X, HAN X, et al. Tumor mutation burden in connection with immune-related survival in uterine corpus endometrial carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21 (1) : 80.
- [14] LIU L, FAN J, AI G, et al. Berberine in combination with cisplatin induces necroptosis and apoptosis in ovarian cancer cells [J]. *Biol Res*, 2019, 52 (1) : 37.
- [15] SUI J, LI Y H, ZHANG Y Q, et al. Integrated analysis of long non-coding RNA-associated ceRNA network reveals potential lncRNA biomarkers in human lung adenocarcinoma [J]. *Int J Oncol*, 2016, 49 (5) : 2023-36.
- [16] LIANG D, HU M, TANG Q, et al. Nine Pyroptosis-Related lncRNAs are Identified as Biomarkers for Predicting the Prognosis and Immunotherapy of Endometrial Carcinoma [J]. *Int J Gen Med*, 2021, 14: 8073-85.
- [17] ZHU Y, ZHOU B, HU X, et al. lncRNA LINC00942 promotes chemoresistance in gastric cancer by suppressing MSI2 degradation to enhance c-Myc mRNA stability [J]. *Clin Transl Med*, 2022, 12 (1) : e703.
- [18] NAIR R, WESTIN J. CAR T-Cells [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1244: 215-33.
- [19] LIANG L, ZHU Y, LI J, et al. Immune Subtypes and Immune Landscape Analysis of Endometrial Carcinoma [J]. *J Immunol*, 2022, 209 (8) : 1606-14.
- [20] GUAN J, CHEN X J. The present status of metformin in fertility-preserving treatment in atypical endometrial hyperplasia and endometrioid endometrial cancer [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 1041535.
- [21] LEE T Y, MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, SCHILDER R J, et al. Metformin as a Therapeutic Target in Endometrial Cancers [J]. *Front Oncol*, 2018, 8: 341.
- [22] MEIRELES C G, PEREIRA S A, VALADARES L P, et al. Effects of metformin on endometrial cancer: Systematic review and meta-analysis [J]. *Gynecol Oncol*, 2017, 147 (1) : 167-80.
- [23] KE L N, KONG L Q, XU H H, et al. Research Progress on

Structure and Anti-Gynecological Malignant Tumor of Shikonin [J]. *Front Chem*, 2022, 10: 935894.

[24] 黄彩梅, 夏亦冬, 胡国华. 紫草素对子宫内膜癌 Ishikawa 细胞雌激素信号通路表达的影响 [J]. *世界中医药*, 2016, 11 (9) : 1842-5.

[25] 余思云, 黄彩梅, 胡国华. 紫草素通过 PI3K/Akt 信号通路诱导子宫内膜癌 Ishikawa 细胞凋亡 [J]. *世界中西医*

结合杂志, 2014, 9 (12) : 1303-6.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS