基于双硫死亡相关lncRNA构建肺腺癌预后模型及ceRNA网络

张言鹏[1]，孙敬阳[1]，高志远[1]，蒋荣轩[1]，林亦翰[1]，王志英[1]，董欢欢[1]，
董妞妞[1]，李 明[1]，王泓懿[1]，杨大海[2]，张广健[1]

1 西安交通大学第一附属医院 胸外科，陕西 西安 710060；2 陕西省药品技术审评中心，陕西 西安 710060

摘要：目的 筛选与双硫死亡相关的长链非编码RNA（lncRNA）并用于构建预测肺腺癌患者生存风险的预后模型。**方法** RNA-seq数据和临床信息来自癌症基因组图谱（TCGA）数据库。利用LASSO回归构建基于双硫死亡相关lncRNA的预后模型。根据风险评分将患者分为高、低风险组，比较两组间在总生存期、功能富集、肿瘤免疫细胞浸润、药物敏感性等方面的差异，构建内源竞争RNA（ceRNA）网络，并通过外部实验验证3个lncRNA在肺腺癌中的表达情况。**结果** 构建由3个双硫死亡lncRNA（*AL*365181.2、*AC*012615.1、*AL*606489.1）组成的风险预后模型，低风险组的生存率明显优于高风险组（$P<0.001$）。不同组患者免疫细胞浸润、富集分析、抗肿瘤药物敏感性的差异显著，进一步以模型相关的lncRNA构建ceRNA网络，3个lncRNA在肺腺癌肿瘤组织中的表达显著高于正常组织（均$P<0.001$）。**结论** 使用3个双硫死亡相关的lncRNA构建预后模型可独立预测肺腺癌患者的生存状况，为双硫死亡机制在肺腺癌中的研究及治疗提供了新的潜在生物标志物。

关键词：肺腺癌；双硫死亡；长链非编码RNA；预后模型；内源竞争RNA网络

中图分类号：R734.2；R563.9；Q812 **文献标识码：**A DOI：10.13885/j.issn.2097-681X.M20241021

Identification of a disulfidptosis related lncRNA prognostic model and ceRNA network in lung adenocarcinoma

ZHANG Yanpeng[1], SUN Jingyang[1], GAO Zhiyuan[1], JIANG Rongxuan[1], LIN Yihan[1],
WANG Zhiying[1], DONG Huanhuan[1], DONG Niuniu[1], LI Ming[1],
WANG Hongyi[1], YANG Dahai[2], ZHANG Guangjian[1]

1 Department of Thoracic Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an710061, China;
2 Shaanxi Provincial Center for Drug Evaluation, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To screen disulfidptosis-related lncRNAs for prognostic biomarkers for lung adenocarcinoma (LUAD) diagnosis and treatment. **Methods** RNA-seq data and clinical information were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. LASSO regression analysis was used to construct a prognostic model based on disulfidptosis-related lncRNA. Patients were divided into high/low risk groups based on their risk-scores. Differences in overall survival, functional enrichment, tumor immune cell infiltration and drug sensitivity were further explored between risk groups. Finally, the ceRNA network was constructed and the expression of three lncRNAs in LUAD was verified by external experiments. **Results** Developing a prognostic model consisting of three disulfidptosis lncRNA (*AL*365181.2, *AC*012615.1, *AL*606489.1), the survival rate of the low-risk group was significantly better than that of the high-risk group. There were significant differenc-

收稿日期：2024-12-07 **修回日期：**2025-03-10 **接受日期：**2025-04-23

基金项目：国家自然科学基金资助项目（82103467）；西安交通大学基础-临床融合创新项目基金资助项目（YXJLRH2022033）

作者简介：张广健，男，主任医师，研究方向为肺移植基础与临床、中西医结合围手术期加速康复，e-mail：michael8039@mail.xjtu.edu.cn，通信作者

es in OS, immune cell infiltration, immune checkpoint expression and immunotherapy response among patients in different risk groups and in building ceRNA networks with model-associated lncRNA. Experimental validation showed that three lncRNA were expressed higher in LUAD tumor tissues than in normal tissues. **Conclusion** The present prognostic model was constructed using 3 disulfidptosis-related lncRNA and demonstrated that the model can independently predict survival in LUAD patients, providing new biomarkers for disulfidptosis in LUAD therapy.

Keywords: lung adenocarcinoma; disulfidptosis; long non-coding RNA; prognostic model; competing endogenous RNA

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一[1]，其中肺腺癌（lung adenocarcinoma, LUAD）作为肺癌的主要亚型，近年来其发病率持续上升[2]。对于早期患者首选手术治疗，但因其症状缺乏特异性，无法在早期对缺乏定期体检的LUAD患者及时干预。虽然病理分期的分层治疗策略近年得到了广泛应用，但LUAD患者的预后依然不理想，其治疗和预后受多种因素影响，包括临床病理特征、肿瘤的分子生物学特征等。深入揭示LUAD的分子机制对推动个体化诊疗具有重要意义[3]。抵抗细胞死亡是肿瘤的“十大特征”之一，已报道的多种死亡形式包括：细胞自噬、焦亡、铜死亡和铁死亡等[4–5]。2023年，Liu等[6]首次报道了一种新型细胞死亡形式：二硫化物应激诱导的细胞死亡。其特点是细胞内蛋白质中的二硫化物应激诱导细胞死亡，并以“双硫死亡”一词来命名此过程。在葡萄糖匮乏的*SLC*7A11高表达UMRC6细胞中，大量积累的二硫键导致肌动蛋白细胞骨架蛋白之间的异常二硫键交联和细胞骨架收缩，干扰其组织并最终导致肌动蛋白网络崩溃和细胞死亡。近期，有研究[7]报道双硫死亡参与包括LUAD在内的多种恶性肿瘤进展，为肿瘤治疗提供了新靶点。

长链非编码RNA（long noncoding RNA, lncRNA）是长度超过200个核苷酸的非编码RNA分子，在调控基因表达、细胞生长、分化以及多种疾病的发生发展中扮演着重要角色[8]。Xu等[9]基于癌症基因组图谱（the cancer genome atlas, TCGA）数据库中肾透明细胞癌（kidney renal clear cell carcinoma, KIRC）患者数据的分析，最终确定*SPINT*1-*AS*1、*AL*161782.1、*OVCH*1-*AS*1、*AC*131009.3和*AC*108673.3这5个关键双硫死亡相关lncRNA（disulfidptosis related lncRNA, DRlncRNA），首次探讨DRlncRNA在KIRC中的作用并构建了预后模型。随后，Xiao等[10]和Xu等[11]分别报道DRlncRNA与结直肠癌（colorectal cancer, CRC）与肝癌的关系并构建预后模型，然而DRlncRNA是否能够影响肺癌预后及其预测价值仍然未知。

本研究旨在探讨LUAD中DRlncRNA对TCGA数据库中LUAD患者数据的分析，设定更为严格的生存分析筛选标准，并基于最小绝对值收敛和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator, LASSO）算法建立预后模型，通过富集分析确定主要富集功能和通路进行免疫浸润及功能探索，构建内源竞争RNA（competing endogenous RNA, ceRNA）调控网络，且针对药物敏感性及免疫治疗效果进行分析。

1 材料与方法

1.1 数据整理与临床样本来源

通过TCGA数据库下载LUAD的RNA测序数据和临床信息，包括541个肿瘤和49个正常组织样本。根据文献[6]得到10个双硫死亡相关基因，由Pearson相关性分析计算LUAD样本中mRNA表达与lncRNA的联系，设定相关系数>0.4，P<0.001为筛选标准，得到LUAD中与双硫死亡相关的lncRNA，并使用“corplot”R包可视化。

选取2021年1月—2023年12月在西安交通大学第一附属医院院行胸腔镜下肺叶切除术的患者，收集LUAD组织和癌旁组织共12对。纳入标准：（1）符合非小细胞肺癌诊断标准，且经过术前影像诊断具备手术条件；（2）行胸腔镜下肺叶切除术治疗；（3）术后病理确诊为LUAD。排除标准：（1）伴有其他恶性肿瘤；（2）伴有肺炎、肺结核、及其他严重呼吸系统感染；（3）合并有心、肝、肾功能不全。

1.2 LUAD中双硫死亡lncRNA预后模型的构建

将503个含有生存信息的肿瘤样本平均分为两组，用于模型构建（训练组，*n*=252）和验证（测试组，*n*=251）。在训练组中，进行单因素Cox回归与差异分析获得与患者生存相关且差异表达的lncRNA。LASSO回归建立3个双硫死亡相关lncRNA组成的预后模型。风险评分由每个lncRNA的表达值及其回归系数的乘积之和[14]。根据中位风险评分，将患者分为高危和低危风险组，并纳入Kaplan-Meier生存分析受试者操作特征（receiver operator characteristic, ROC）曲线，列线图、独立预后以及C指数等算法与验证策略评价预后模型的预测效能。测试组中的样本用于验证该预后模型的预测效能的可靠性。最后采用多因素Cox回归分析，评价模型得出的风险评分是否可以作为LUAD患者的独立预后因素。

1.3 富集分析

利用R软件（4.4.2版）中的 “org.Hs.eg.db”（3.10.0版）、“clusterProfiler ”（3.14.3版）和“ggplot2 ”（3.3.3版）构建基因集富集分析（gene set enrichment analysis, GSEA）、基因本体分析（gene ontology, GO）和京都信号通路富集分析（Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG）。采用校正后*P*<0.10和*P*<0.05的筛选标准来确定主要富集功能和通路。

1.4 免疫浸润及功能探索

免疫浸润分析算法为利用转录组数据与免疫细胞丰度信息估计不同来源样本中22种免疫细胞的浸润情况。为评估风险评分与免疫功能的相关性，借助“GSEA ”R软件包实现ssGSEA分析。基于lncRNA的表达水平与免疫细胞含量之间的关系，依托Timer数据进行相关性分析。

1.5 ceRNA调控网络的构建

StarBase数据库用于预测lncRNA相关的miRNA靶标。使用lncBase数据库和StarBase数据库预测与miRNA相关的lncRNA。随后，采用Mann-Whitney *U*检验在TCGA-LUAD数据集中分析lncRNA的表达和预后价值，以*P*<0.05为差异具有统计学意义。

1.6 药物敏感性及免疫治疗效果分析

使用“oncoPredict”R软件包，通过岭回归计算50%最大抑制浓度预测不同样本组对化疗的反应。使用Wilcoxon秩检验分析不同组别的IC50值。以*P*<0.05为差异具有统计学意义。

1.7 定量实时聚合酶链式反应

使用*AL*365181.2、*AC*012615.1和*AL*606489.1验证预后lncRNA的表达。引物序列分别为：正向引物序列GGAAATAGACCACTCCTGCCT，反向引物序列TGGGACTGAAAGGGCAAAGT；AC012615.1：正向引物序列TGTGTTCAGGTGCACAGAGTAG，反向引物序列GCCCCAAGTAAAGTAACTGACC；AL365181.2：正向引物序列ACACTTGGCCATATGTGTCTTC，反向引物序列TGAGACCAGGAGGTTCTACCTGA。

1.8 细胞培养

实验所需的人肺癌细胞系H1299、H460，以及正常人肺泡上皮细胞系BEAS-2B均购自美国典型培养物保藏中心。细胞培养在95%湿度、5% CO_2、37°C恒温培养箱中，培养基为含10%胎牛血清的RPMI-1640。

1.9 统计学方法

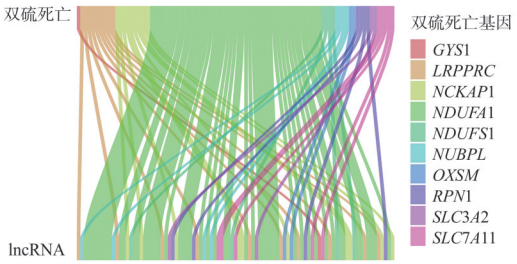
肿瘤与正常组织的差异分析采用Mann-Whitney *U*检验。Kruskal-Wallis *H*检验用于比较不同肿瘤分期的双硫死亡基因的表达差异。本研究中生物信息学部分的全部分析过程均由R语言实现（4.21版）。

2 结果

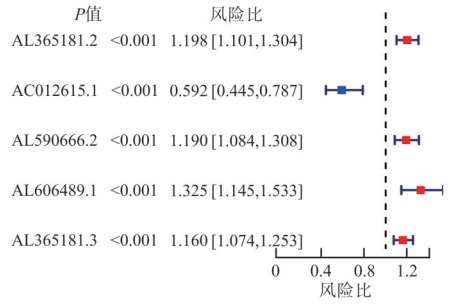
2.1 LUAD中双硫死亡lncRNA预后模型的构建

通过Pearson相关性分析鉴定出88个LUAD样本中与双硫死亡相关的lncRNA（图1A）。同时，通过对比LUAD和正常样本之间的表达差异，得到53个差异表达的lncRNA（图1B）。取交集得到影响预后差异表达lncRNA后，再通过单因素Cox回归分析，排除对生存率无显著影响的lncRNA，剩下5个与双硫死亡相关的lncRNA（图1C）。其中，*AC*012615.1对预后有利，*AL*365181.2、*AL*590666.2、*AL*606489.1、*AL*365181.3对预后不良。

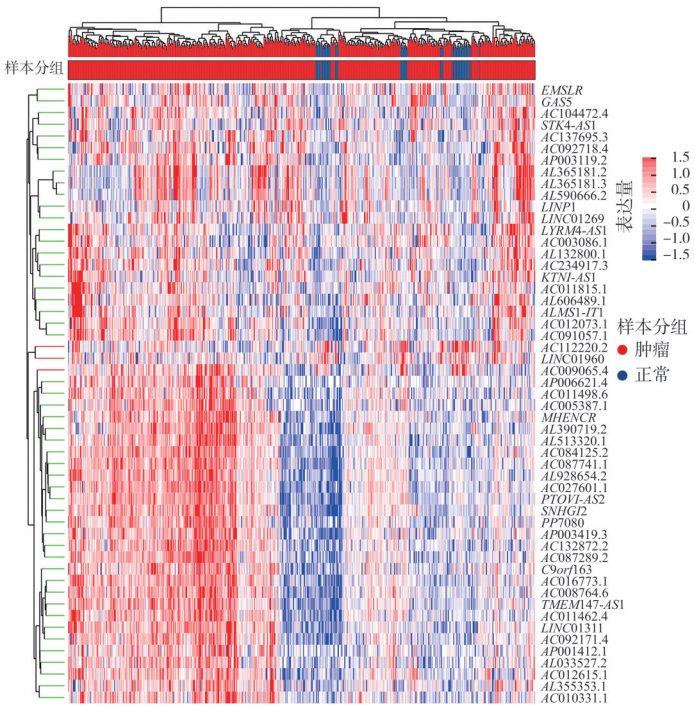
基于这5个预后相关的双硫死亡相关lncRNA，并使用基于最小收缩算子法的LASSO回归分析，进一步建立由3个双硫死亡相关lncRNA组成的预后模型（图2A）。根据预后模型的公式为每位患者分配风险评分。图2B、C显示，根据



A 筛选双硫死亡相关的lncRNA

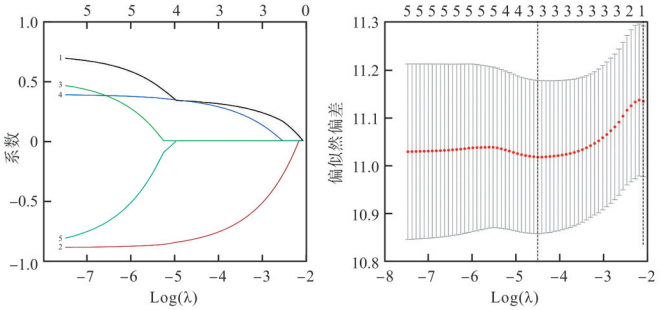


B 取交集得到影响预后的差异表达lncRNA

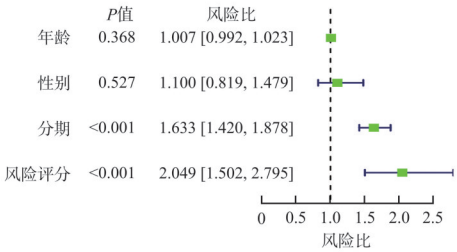


C 53个差异表达lncRNA

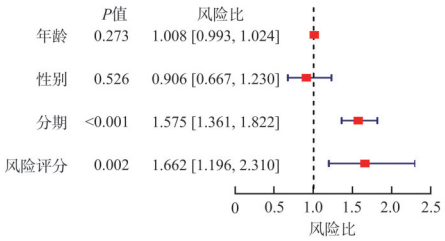
图1 筛选预后相关的差异lncRNA



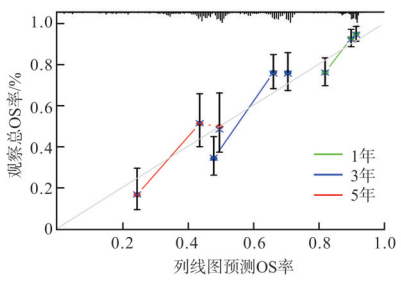
A 交集基因的LASSO系数曲线，最小偏似然偏差的最佳lambda值



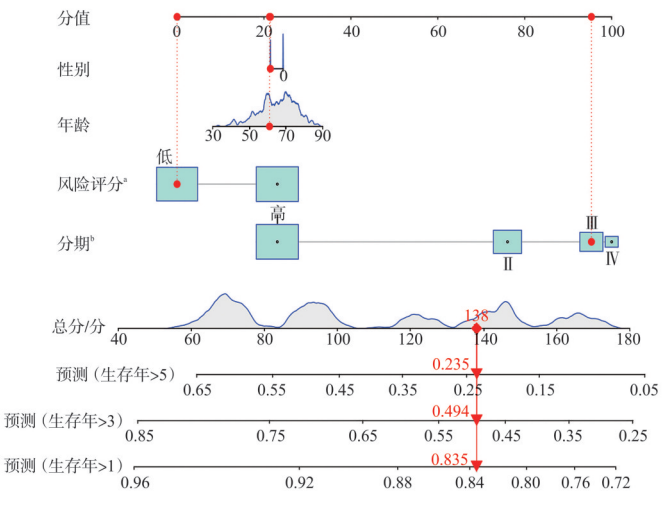
B 单因素独立预后分析



C 多因素独立预后分析



D 预后列线图



a $P<0.05$；b $P<0.001$。

E 列线图的校准曲线

图2 基于5个差异-生存基因构建肺腺癌预后风险模型

TCGA 数据库 LUAD 患者的临床信息，如性别、年龄、STAGE 分期，结合 LASSO 算法获得风险评分。结合单因素、多因素独立预后分析，本预后预测模型可以作为独立预测因子用于 LUAD 患者的预后判断。

列线图对 LUAD 患者的预测与患者的实际生存情况一致（图 2D），1、3、5 年的校准曲线与图 2E 中函数 x=y 近似。综合独立预后分析、列线图及校准曲线可以得出结论：本预后模型可以作为 LUAD 患者有效临床预测因素，并且具有较强预测能力。

2.2　模型效能评价及生存分析

图 3 展示总体样本队列、训练队列、验证队列中关于本模型效能。根据风险评分中位数，将训练组分为高/低风险组，并展示其生存分布 (图 3A、B)。根据训练组和测试组之间的风险评分，3 个双硫死亡相关 lncRNA 在 3 个队列中表现出相似的表达模式。正如预期，高危组患者的总生存时间较短，生存状态较差。在验证组和训练组以及总体样本中均观察到相似的生存分析结果表明该预后模型预测效果的一致性（图 3）。在所有样本队列中，其 ROC 的曲线下面积展示出一定的可靠性（1、2、3 年分别为 0.622、0.630、0.646，图 3D）。

进一步结合肿瘤分期、年龄、性别与生存时间及生存分析证明：低风险组均有较高的生存率：当肿瘤分期较晚（Ⅲ~Ⅳ期）及年龄大于 65 岁后，生存分析结果将无参考价值（图 4A~C）。

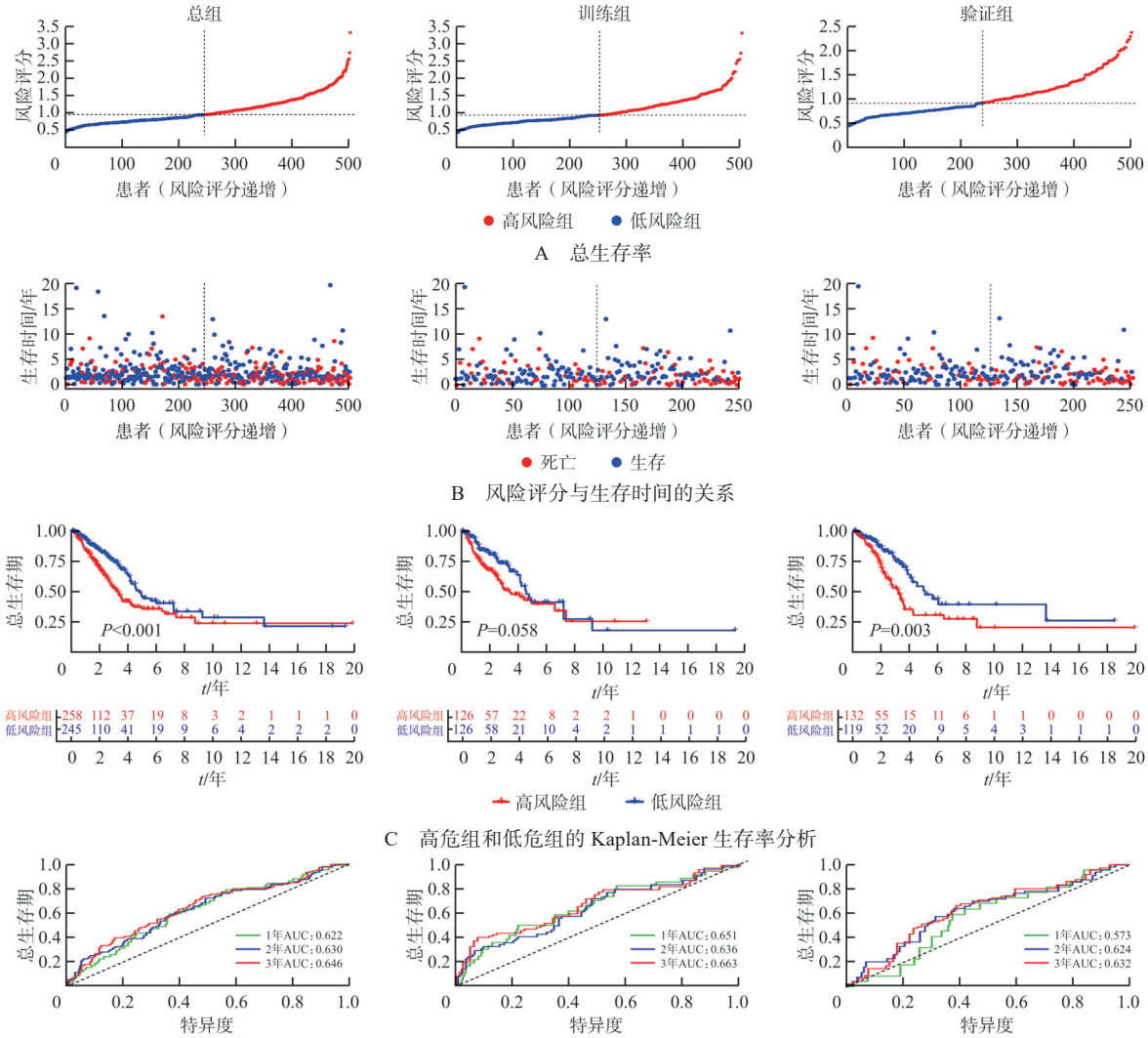
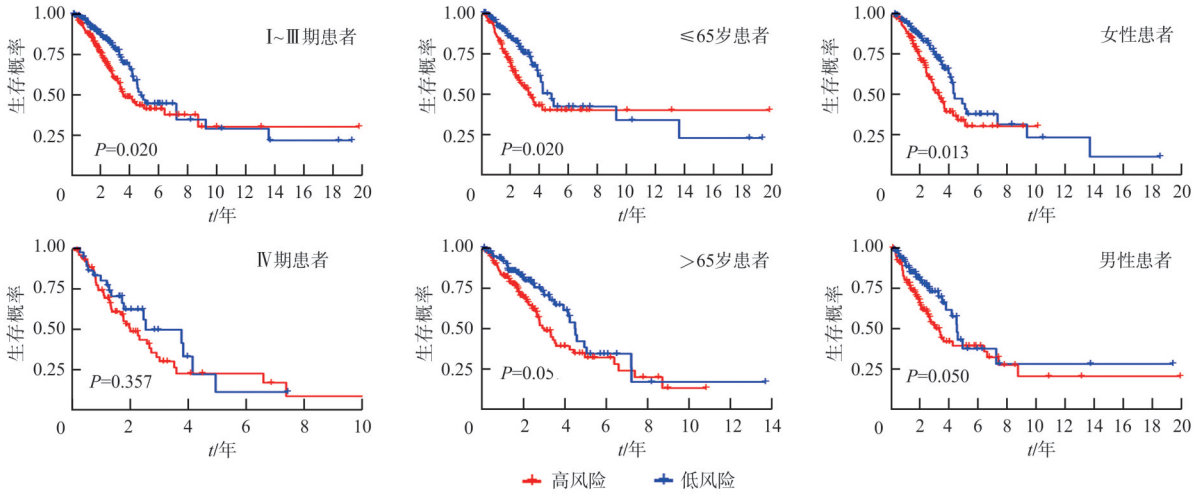


图 3　双硫死亡相关 lncRNA 模型分布及验证



A 分期 B 年龄 C 性别

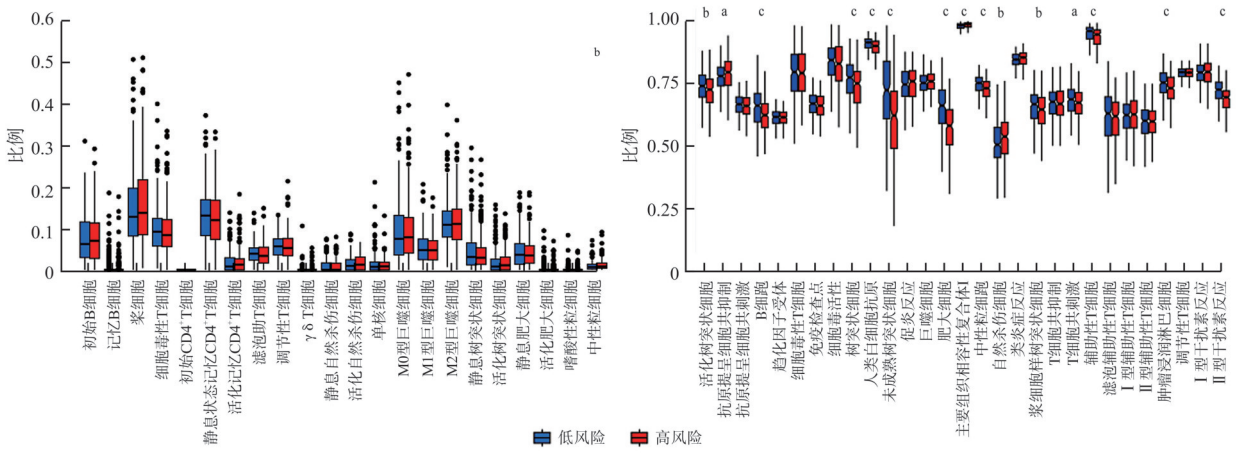
图4 基于不同临床特征患者的生存分析

2.3 LUAD双硫死亡lncRNA参与免疫调节

根据LUAD患者的免疫细胞浸润情况，结合风险评分对样本进行分组。如图5A、B所示，高危组LUAD样本对浆细胞和M2型巨噬细胞的浸润较多，但M0型巨噬细胞的较少。此外，在29种免疫功能中，有11种在高风险组的功能评分低于低风险组，特别是树突状细胞。以上表明，根据本研究提出的DRlncRNA模型区分的高风险组可能在其肿瘤微环境中影响免疫反应，导致肿瘤进展和总生存期变差。进一步分析发现，*AC*012615.1的表达与调节性T细胞、辅助T细胞的浸润正相关，与嗜中性粒细胞、$CD8^+$ T细胞负相关（图6A）。*AL*365181.2的表达与调节性T细胞、辅助T细胞正相关，而与单核细胞和嗜酸性粒细胞负相关（图6B）。*AL*606489.1的表达与激活的$CD4^+$记忆T细胞、辅助T细胞、调节性T细胞正相关，与调节性T细胞负相关（图6C）。综合来看，3个lncRNA均与调节性T细胞和辅助性T细胞正相关。

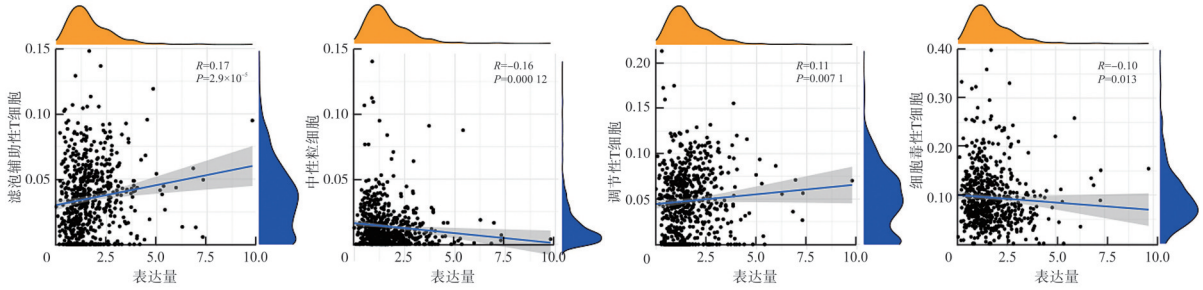
2.4 富集分析

根据中位风险评分生成的高、低表达组，在所有LUAD样本中进行差异分析，得到共计317个风险相关的差异基因，并用于富集分析。基于GO数据库的分析显示，风险差异基因主要参与细胞外基质的富集（图7A）；而KEGG数据库的富集结果中，风险差异基因富集在代谢相关通路上（图7B）。利用GSEA对高低风险组之间的富集差异结果行深入分析：高风险组富集在细胞色素P450介导的外源物质代谢、视黄醇、叶绿素代谢中（图7C）；低风险组则富集在哮喘、嗅觉转导及核糖体形成（图7D）。

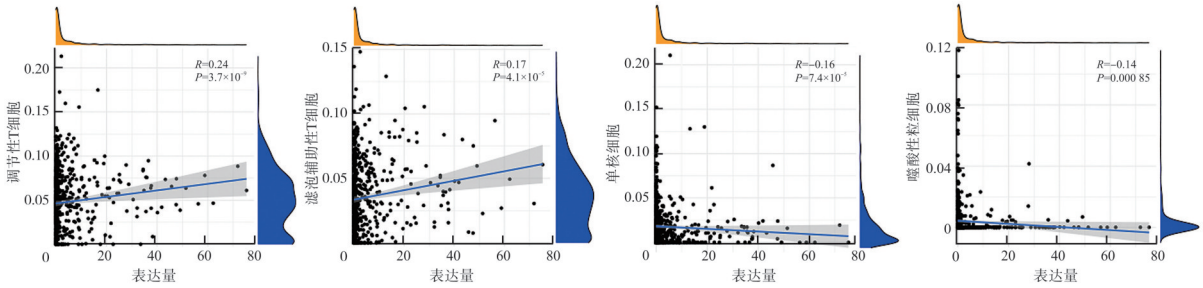


A 免疫细胞浸润 B 免疫功能分析

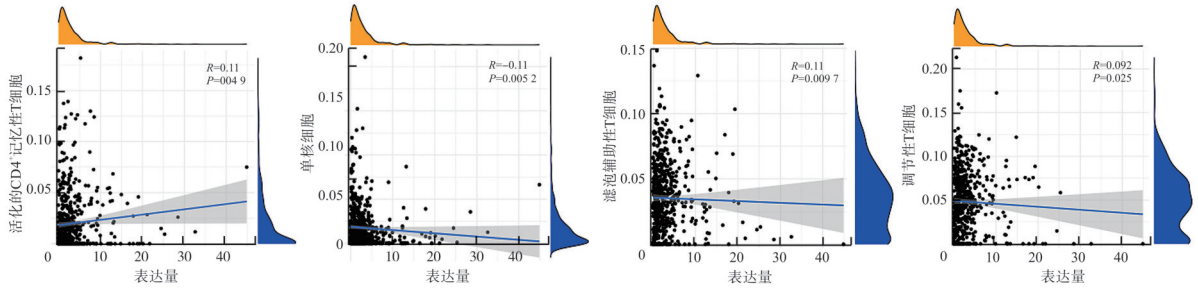
图5 免疫浸润及免疫功能分析



A　AC012615.1 表达量与滤泡辅助性 T 细胞、中性粒细胞、调节性 T 细胞、细胞毒性 T 细胞浸润相关性

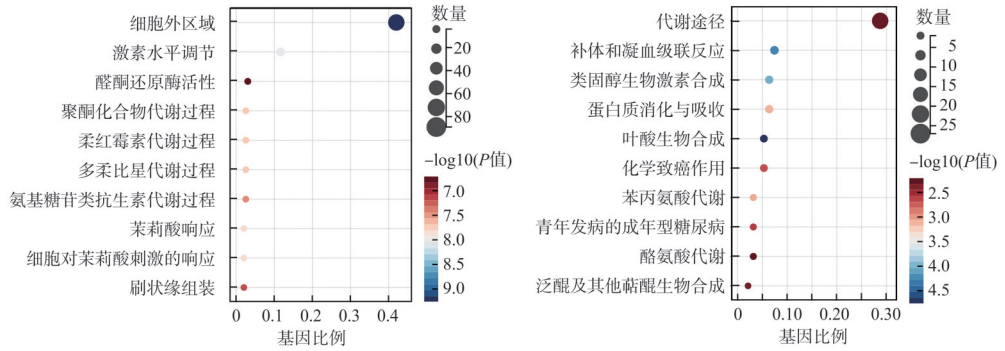


B　AL365181.2 表达量与调节性 T 细胞、滤泡辅助性 T 细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞浸润相关性

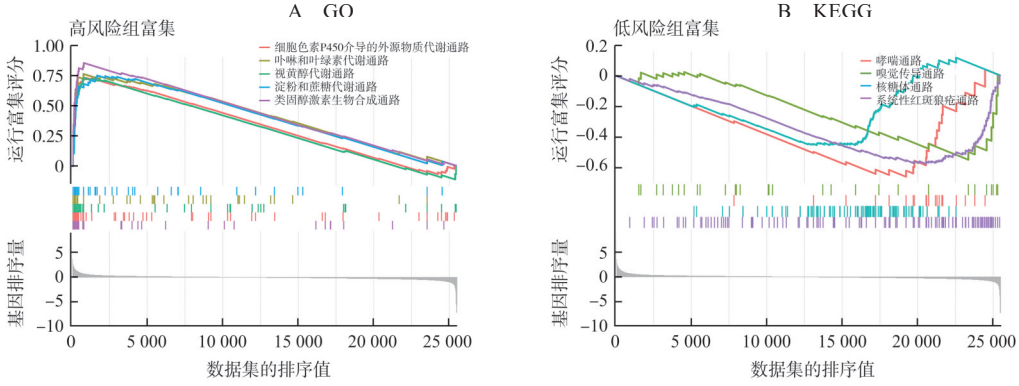


C　AL606489.1 表达量与活化的 $CD4^+$ 记忆性 T 细胞、单核细胞、滤泡辅助性 T 细胞、调节性 T 细胞浸润相关性

图 6　肺腺癌样本中 3 个 lncRNA 与免疫细胞的相关性分析

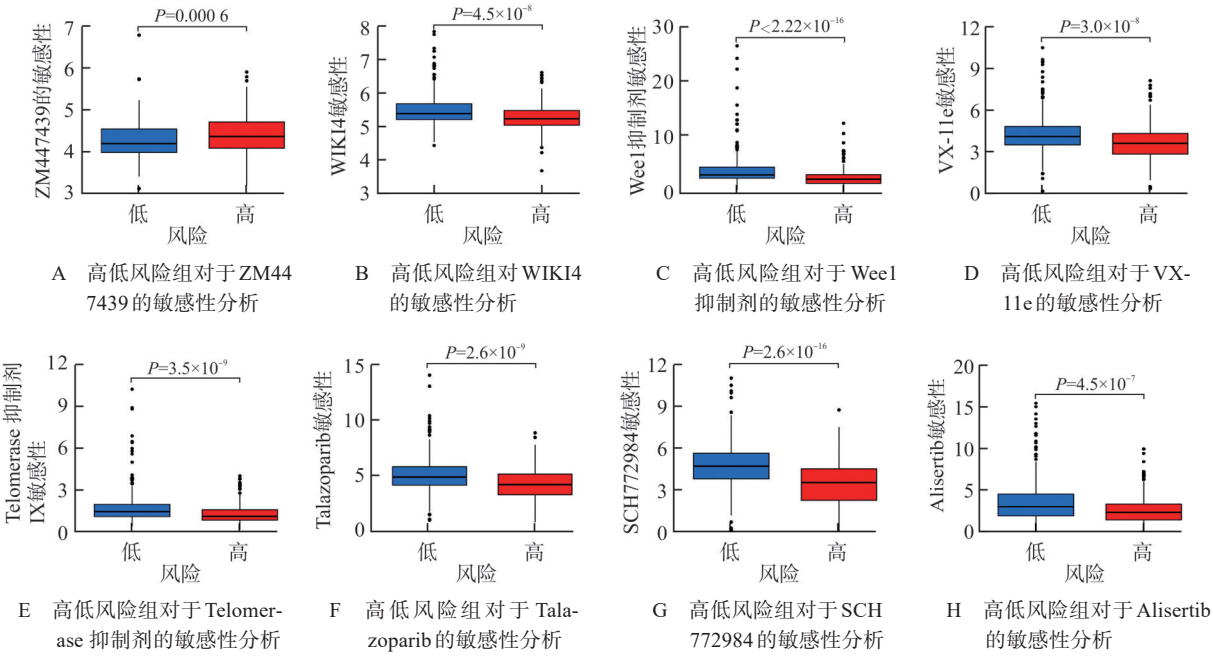


A　GO　　B　KEGG



C　GSEA 高风险组　　D　GSEA 低风险组

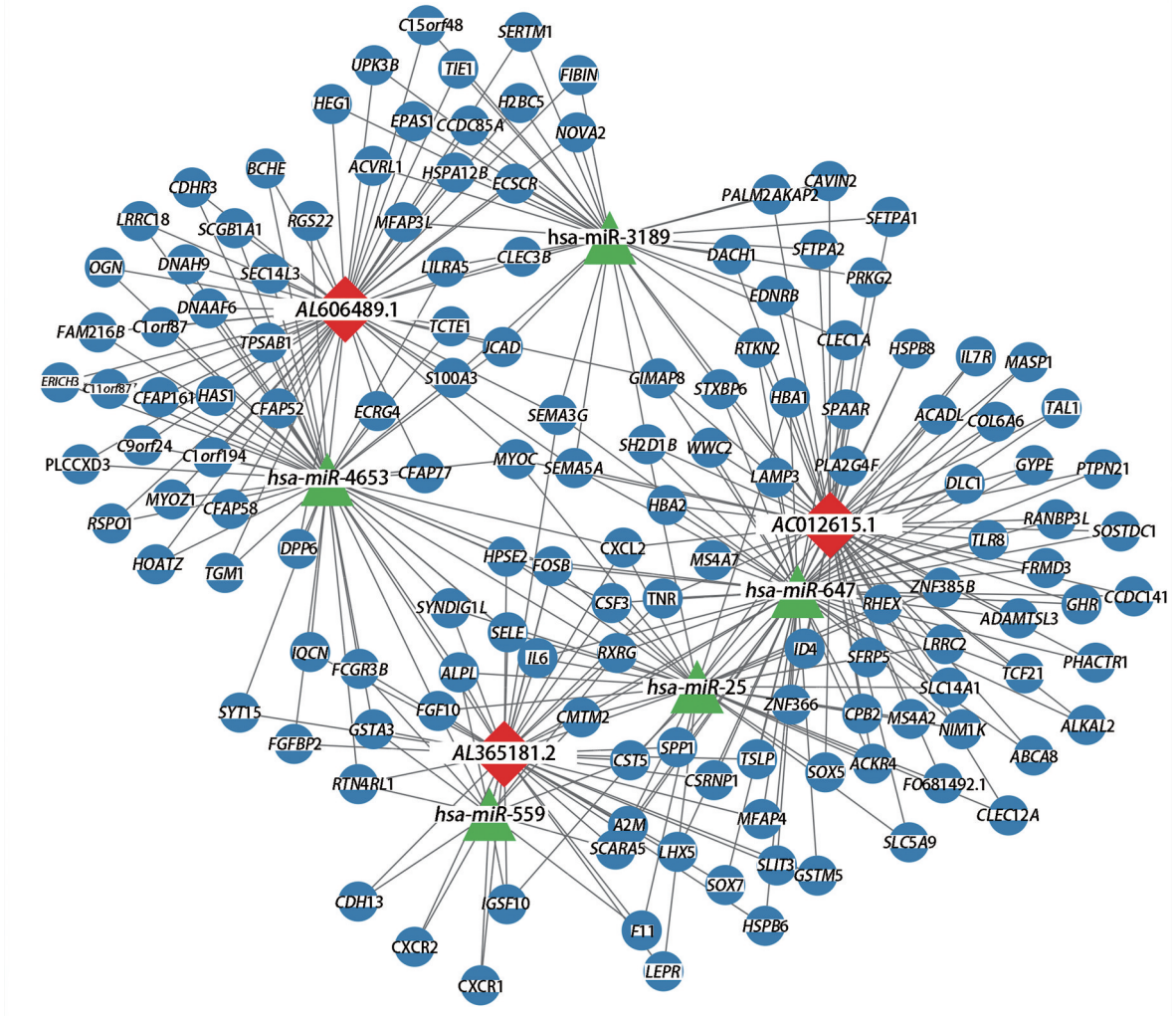
图 7　根据中位风险评分生成的高低表达组之间差异基因的富集分析



A 高低风险组对于ZM447439的敏感性分析　B 高低风险组对WIKI4的敏感性分析　C 高低风险组对于Wee1抑制剂的敏感性分析　D 高低风险组对于VX-11e的敏感性分析

E 高低风险组对于Telomerase抑制剂的敏感性分析　F 高低风险组对于Talazoparib的敏感性分析　G 高低风险组对于SCH772984的敏感性分析　H 高低风险组对于Alisertib的敏感性分析

图8 药物敏感性分析



红色菱形 lncRNA；绿色三角 miRNA；蓝色圆 mRNA。

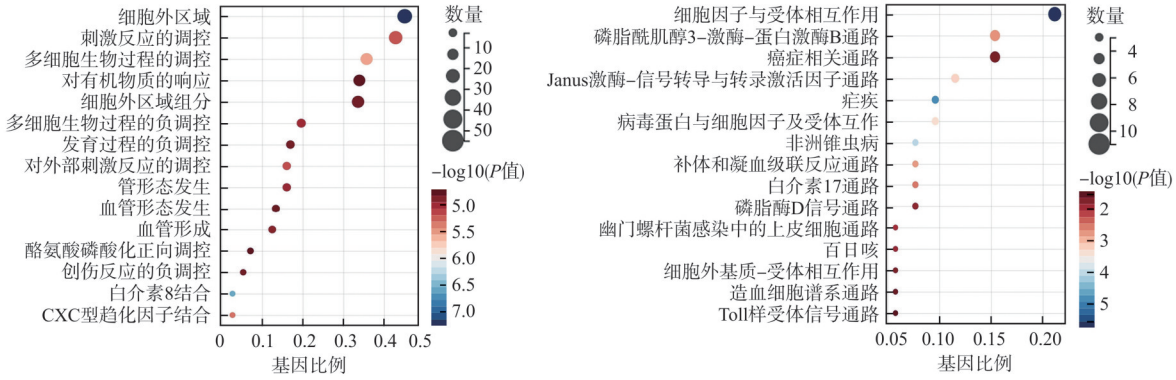
图9 3个lncRNA为核心的ceRNA网络图

2.5　双硫死亡 LUAD 预后模型的药敏分析

进一步分析模型的风险评分与其他抗肿瘤药物敏感性的关联，除 ZM447439（Aurora 抑制剂）外（图 8A），与低风险组患者比较，高风险组患者对多种抗肿瘤药物的敏感性较低，包括 WIKI4、Wee1、VX-11e、Telomerase inhibitor、他拉唑帕尼以及 SCH772984（ERK1/2 抑制剂）和 Ailsertib（图 8B~H）。以上表明，模型对预测 LUAD 患者抗肿瘤药物筛选具有潜在的研究价值。

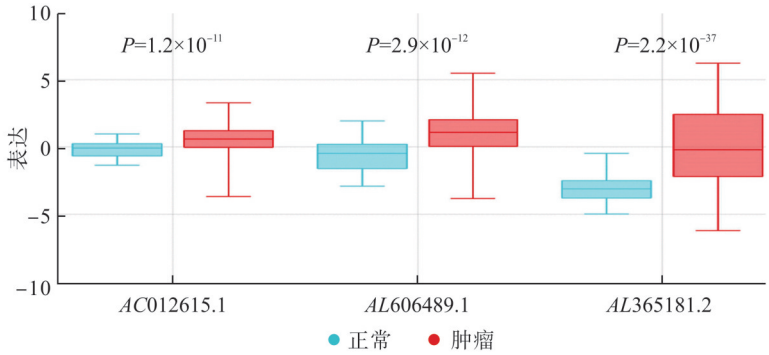
2.6　ceRNA 网络的构建

进一步将 3 个关键 lncRNA 作为进一步研究的对象，挖掘其在 LUAD 调控中潜在的 ceRNA 网络。通过 StarBase 数据库预测了 5 个与模型相关 lncRNA 靶标相关联的 miRNA（图 9）。再次通过筛选得到 LUAD 样本中与 5 个 miRNA 相关的共计 190 个 mRNA，并以其间的相关性构成 ceRNA 网络（图 9）。继而对 190 个 mRNA 进行富集分析，结果显示：GO 分析中富集在细胞外区域，刺激

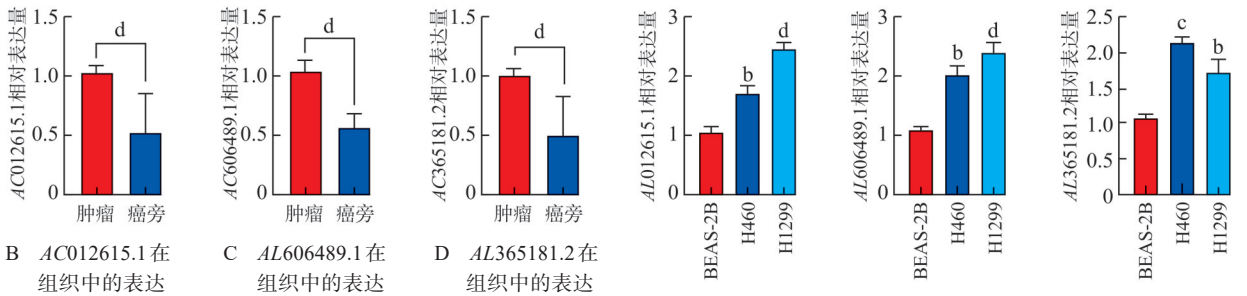


A　GO 分析　　B　KEGG 分析

图 10　构成 ceRNA 网络 mRNA 的富集分析



A　TCGA 样本中模型 lncRNA 的表达



B　*AC*012615.1 在组织中的表达　　C　*AL*606489.1 在组织中的表达　　D　*AL*365181.2 在组织中的表达

E　*AC*012615.1 在肿瘤细胞系（H460、H1299）和正常细胞系中（BEAS-2B）的表达　　F　*AL*606489.1 在肿瘤细胞系（H460、H1299）和正常细胞系中（BEAS-2B）的表达　　G　*AL*365181.2 在肿瘤细胞系（H460、H1299）和正常细胞系中（BEAS-2B）的表达

b　*P*<0.01；c　*P*<0.001；d　*P*<0.0001。

图 11　qPCR 检测 *AL*365181.2、*AC*012615.1、*AL*606489.1 在组织和细胞中的表达差异

反应调节，以及多细胞生物过程的调节 （图10 A）；KEGG分析中，mRNA富集在细胞因子与细胞因子受体的相互作用、肿瘤与免疫的相关通路，其中包括磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B通路与Janus激酶-信号转导与转录激活因子信号通路等（图10 B）。

2.7 3个模型相关lncRNA的表达

在53例TCGA正常组织与518例肿瘤样本进行差异分析，结果显示在肿瘤中模型相关的lncRNA的表达高于正常组织，且差异具有统计学意义（图11A）。进一步通过外部实验对*AL*606489.1、*AL*365181.2和*AC*012615.1的体外表达进行研究。在12对LUAD肿瘤组织与癌旁样本中进行qRT-PCR，以及肿瘤细胞系H460、H1299与正常肺上皮细胞BEAS-2B细胞系中进行qRT-PCR，发现*AL*606489.1、*AL*365181.2和*AC*012615.1在肿瘤组织中表达同样高于癌旁组织（图11 B-G）。

3 讨论

肺癌尤其是LUAD严重威胁着人类健康，LUAD是非小细胞肺癌最常见的病理类型[15]。手术切除仍然是大多数早期LUAD的最佳治疗方法，部分晚期患者通过靶向、免疫等治疗表现出更好的结局。然而，大多数晚期LUAD患者的治疗效果和预后不尽如人意。因此，发现有效的预后生物标志物和开发新型治疗手段，对LUAD患者至关重要[16]。双硫死亡与调节性细胞死亡形式如铁死亡、铜死亡、凋亡、细胞自噬不同，这一发现为探索癌症治疗的潜在治疗策略开辟了新途径。Liu等[6]的研究表明，过表达SLC7A11的癌细胞在暴露于葡萄糖饥饿时发生压力性的二硫化物应激，从而发生独特的细胞死亡形式。LncRNA通过与DNA、RNA和蛋白质相互作用，在调节基因表达和蛋白质功能方面发挥作用[17]。*AL*365181.2已在多个LUAD的预后模型中被报道和提及[18]。研究[19]发现*AC*012615.1与上皮-间充质转化有关，可预测胶质母细胞瘤个体的预后；肌层浸润性膀胱癌患者也可能受益于与坏死性凋亡有关的*AC*012615.1[20]。

双硫死亡在肺癌中的应用尚未得到系统研究，同时也没有深入探讨双硫死亡、lncRNA和LUAD之间的相关性，尽管lncRNA在调节肿瘤细胞死亡中的作用已被研究和报道[21]，但其在双硫死亡过程中的具体作用和机制仍然存在研究价值。因此，本团队研究开发了一种基于双硫死亡相关的lncRNA预后模型用来预测LUAD患者的预后，并探索其在肿瘤微环境中的作用以及与免疫治疗反应的关系。

本团队既往筛选出了双硫死亡相关基因在LUAD中的关键基因[22]。而本研究建立了一个包含3种双硫死亡相关lncRNA的风险评分模型，编号分别为*AL*606489.1、*AL*365181.2和*AC*012615.1。对本模型所区分的高、低风险组进行分析可以发现：与年龄和性别比较，肿瘤分期仍然是可靠的临床预后因素。在Ⅰ~Ⅱ期及年龄≤65岁的LUAD患者中，本模型对其生存率有一定的预测能力，当肿瘤分期较晚，且患者年龄超过65岁时，风险模型的预测能力有所降低。富集分析提示模型相关基因在代谢通路及细胞外基质上被广泛富集，同时在高风险组中对P450介导的外源物质代谢存在富集，这提示本模型可从细胞代谢方面预测LUAD预后。

肿瘤免疫微环境是肿瘤微环境中的关键元素，对肿瘤的生物学过程和抗癌治疗的结果产生重大影响。本研究使用免疫浸润分析算法对LUAD样本中免疫细胞浸润丰度进行总体估算，进而对高、低风险组之间的免疫细胞浸润差异进行了评估。风险评分与大多数免疫细胞内的浸润水平呈负相关，表明低风险组患者肿瘤微环境中免疫细胞浸润的存在增加。几种免疫细胞及免疫功能在高、低风险组中表现出差异。高风险评分的患者中嗜中性粒细胞浸润较低风险组更多，而高风险组在多种免疫功能差异分析中反而较低风险组表现更差，如树突状细胞、肥大细胞。在深入探索本模型相关的lncRNA与免疫细胞浸润的相关性后，3个lncRNA的表达与调节性T细胞和辅助性T细胞的浸润均呈正相关，由此可推测本模型中高风险组的患者生存恶化可能与调节性T细胞与辅助性T细胞的含量增加有关。报道[23]证明LUAD外周血中调节性T细胞的含量增加与患者的临床分期、转移、侵袭有关；肿瘤组织中调节性T细胞的浸润程度增加，LUAD患者的生存则越差。化

疗和靶向治疗是中晚期LUAD的常规治疗策略，进一步确定低危和高危人群对常见抗肿瘤药物的反应结果显示，靶向治疗药物Ailsertib、Talazoparib及WIKI4等7种药物的50%最大抑制浓度值在低风险评分的患者中表现出显著增加，这意味着低风险组患者可能对这些药物表现出更有利的治疗反应。

本研究构建了一个包含198个节点的lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA网络，将其中的mRNA节点进行了富集分析，GO分析中呈现了多个与免疫调控相关的生物过程被显著富集。主要包括富集在细胞外区域，刺激反应调节，以及多细胞生物过程的调节。“多细胞生物过程的调控”、免疫系统作为多细胞生物体的重要防御体系，其正常运作依赖于多细胞间的协同调节，该富集结果表明相关基因在多细胞免疫协作中可能具有关键作用。而在KEGG分析中，mRNA富集在细胞因子与细胞因子受体的相互作用，其中“细胞因子与受体相互作用”通路显著富集，细胞因子与其受体的相互作用是免疫细胞间通讯和免疫应答调节的关键环节；“磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B通路”同样富集，该通路在细胞对细胞因子的应答中起重要作用，许多免疫调节过程都依赖此通路传递信号。此外，“白介素-17通路”也有富集，白介素-17家族细胞因子在炎症反应和抗病原体免疫中发挥重要功能，参与招募和激活免疫细胞。总体而言，这些富集分析结果凸显了相关基因在免疫调控多个层面和多种生物学过程中的重要潜在作用，为进一步探究免疫相关机制提供了重要线索。富集结果显示这些mRNA富集在LUAD、免疫等相关的经典通路上，表明该ceRNA网络可能通过调控以上通路对LUAD产生影响。lncRNA可以作为某些miRNA的竞争性内源RNA，以调节miRNA的靶mRNA基因，lncRNA通过多种途径促进肿瘤发生和肿瘤进展。因此，ceRNA假说提出，lncRNA作为ceRNA，可以通过竞争共享的miRNA来调节LUAD中的基因表达[24-25]，了解这些机制可以提高对LUAD的认识与了解，探索LUAD优化疗法和诊断工具的潜在靶点。

本研究存在局限性。首先，本研究采用内部验证对模型表现进行展示，仍然缺乏外部数据集的验证展示，计划在未来探索已得出的lncRNA功能和机制的同时，尝试进行外部验证。其次，仅通过各种方式筛选得出了模型构建lncRNA，但并未进行进一步的功能和机制方面的探索，没有具体探索*AL*606489.1、*AL*365181.2和*AC*012615.1的作用机理。最后，预后模型的预测能力有限，AUC表现仅仅为0.65, 说明模型预测能力存在，但预测效能不足。

综上所述，本研究通过构建新的lncRNA标记和列线图预测LUAD患者的预后，基于风险评分模型的分子表征为LUAD的进展和治疗提供了新视角。免疫细胞浸润表达的差异可能是LUAD患者预后和治疗的重要指征。这些发现为评估LUAD预后和制订最佳治疗策略提供了新途径。本研究结果提示，LUAD和双硫死亡存在联系。双硫死亡相关的lncRNA介导LUAD免疫微环境的潜在机制研究大有前景。未来应对双硫死亡这一新兴的细胞死亡形式与LUAD的关系进行更多且更深层次的研究。

伦理声明　本研究获得西安交通大学第一附属医院伦理委员会批准（批件文号：XJTUIAF2021LSK-487）。

利益冲突声明　本研究不存在研究者、伦理委员会成员、受试者监护人以及与公开研究成果有关的利益冲突。

作者贡献声明　张言鹏：提出研究思路、设计研究方案、撰写并修改论文；孙敬阳：参与研究设计、数据整理、图表绘制；高志远：参与实验实施；蒋荣轩：负责文献调研、参与数据分析与论文撰写；林亦翰：负责数据整理；王志英：参与模型构建与；董欢欢：参与数据分析；董妍妍：负责数据整理及内容撰写；李　明：参与基因筛选、模型设计；王泓懿：参与文献整理与图表校对；杨大海：参与论文修改；张广健：统筹指导研究全过程、审核研究方案与最终稿件。

参 考 文 献

[1] NASIM F, SABATH B F, EAPEN G A. Lung cancer[J]. Medical clinics of North America, 2019, 103(3): 463-473.

[2] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. A cancer journal for clinicians, 2024,

74(1):12-49.
[3] SEIGO L M, PELED N, AJONA D, et al. Biomarkers in lung cancer screening: achievements, promises, and challenges[J]. Journal of thoracic oncology, 2019, 14(3): 343-357.
[4] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. Cancer discovery, 2022, 12(1): 31-46.
[5] WIMMER K, SACHET M, OEHLER R. Circulating biomarkers of cell death[J]. Clinica chimica acta, 2020, 500: 87-97.
[6] LIU X G, NIE L T, ZHANG Y L, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. Nature cell biology, 2023, 25(3): 404-414.
[7] LIU X G, ZHUANG L, GAN B Y. Disulfidptosis: disulfide stress-induced cell death[J]. Trends in cell biology, 2024, 34(4): 327-337.
[8] HERMAN A B, TSITSIPATIS D, GOROSPE M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation[J]. Molecular cell, 2022, 82(12): 2252-2266.
[9] XU K J, LI D L, JI K K, et al. Disulfidptosis-associated lncRNA signature predicts prognosis and immune response in kidney renal clear cell carcinoma[J]. Biology direct, 2024, 19(1): 71.
[10] XIAO L J, YIN W, CHEN X Q, et al. A disulfidptosis-related lncRNA index predicting prognosis and the tumor microenvironment in colorectal cancer[J]. Scientific reports, 2023, 13(1): 20135.
[11] XU K Q, DAI C X, YANG J L, et al. Disulfidptosis-related lncRNA signatures assess immune microenvironment and drug sensitivity in hepatocellular carcinoma[J]. Computers in biology and medicine, 2024, 169: 107930.
[12] KLEINBAUM D G, KLEIN M. Survival analysis, a self-learning text, third edition[M]. Springer science+business media, 2012.
[13] WANG M N, HERBST R S, BOSHOFF C. Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer[J]. Nature medicine, 2021, 27(8): 1345-1356.
[14] IMYANITOV E N, IYEVLEVA A G, LEVCHENKO E V. Molecular testing and targeted therapy for non-small cell lung cancer: current status and perspectives[J]. Critical reviews in oncology hematology, 2021, 157: 103194.
[15] USZCZYNSKA-RATAJCZAK B, LAGARDE J, FRANKISH A, et al. Towards a complete map of the human long non-coding RNA transcriptome[J]. Nature reviews genetics, 2018, 19(9): 535-548.
[16] WU G M, WANG Q H, ZHU T, et al. Identification and validation of immune-related lncRNA prognostic signature for lung adenocarcinoma[J]. Frontiers in genetics, 2021, 12: 681277.
[17] YANG X J, NIU S, LIU J Q, et al. Identification of an epithelial-mesenchymal transition-related lncRNA prognostic signature for patients with glioblastoma[J]. Scientific reports, 2021, 11(1): 23694.
[18] JIANG K, WU L Y, YIN X, et al. Prognostic implications of necroptosis-related long noncoding RNA signatures in muscle-invasive bladder cancer[J]. Frontiers in genetics, 2022, 13: 1036098.
[19] CHI H, PENG G G, WANG R, et al. Cuprotosis programmed-cell-death-related lncRNA signature predicts prognosis and immune landscape in PAAD patients[J]. Cells, 2022, 11(21).
[20] ZHANG Y P, SUN J Y, LI M, et al. Identification and validation of a disulfidptosis-related genes prognostic signature in lung adenocarcinoma[J]. Heliyon, 2024, 10(1): e23502.
[21] XIE M X, WEI J, XU J. Inducers, attractors and modulators of CD4-treg cells in non-small-cell lung cancer[J]. Frontiers in immunology, 2020, 11: 676.
[22] WU X X, SUI Z L, ZHANG H D, et al. Integrated analysis of lncRNA-mediated ceRNA network in lung adenocarcinoma[J]. Frontiers in oncology, 2020, 10: 554759.
[23] YANG K X, ZHANG W Y, ZHONG L H, et al. Long non-coding RNA hif1a-as2 and MYC form a double-positive feedback loop to promote cell proliferation and metastasis in KRAS-driven non-small cell lung cancer[J]. Cell death and differentiation, 2023, 30(6): 1533-1549.

(责任编辑:金 红)