



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.007
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.007
Chinese Journal of General Surgery, 2022, 31(1):64-71.

· 专题研究 ·

肝细胞癌免疫相关 lncRNA 预后风险模型的建立与评估

彭双¹, 谭英征¹, 杨秋红², 易来²

(中南大学湘雅医学院附属株洲医院 1. 感染内科 2. 血液科, 湖南 株洲 412007)

摘要

背景与目的: 肝细胞癌 (HCC) 目前是全球肿瘤死亡的主要原因之一, 越来越多的证据表明, 长非编码 RNA (lncRNA) 可以作为肿瘤预后的生物标志物。然而, lncRNA 与 HCC 生存预后的关系仍未阐明。本研究筛选 HCC 预后免疫相关 lncRNA, 并构建预后风险模型。

方法: 从癌症基因组图谱 (TCGA) 中下载 HCC 转录组数据和临床资料, 提取免疫相关 lncRNA, 单因素 Cox 回归分析筛选预后免疫相关 lncRNA, 进一步纳入多因素 Cox 回归分析。根据最优 AIC 值确定 lncRNA 建立预后风险模型, 计算患者的风险评分, 根据中位风险值将患者分为低风险组和高风险组, 采用 Kaplan-Meier 法对两组患者进行生存分析并绘制生存曲线, 通过绘制 ROC 曲线对预后风险模型进行效能评估。用单因素和多因素 Cox 回归分析患者临床病理资料和 risk 评分与总生存率的关系, 探索 HCC 预后危险因素。

结果: 在 HCC 中共提取到免疫相关 lncRNA 143 个 ($Cor > 0.6, P < 0.001$), 通过单因素 Cox 回归分析筛选出 17 个预后免疫相关 lncRNA, 纳入多因素 Cox 回归分析得到 8 个免疫相关 lncRNA (AL139384.1、MAPKAPK5-AS1、LINC02362、SLC25A30-AS1、DANCR、AC124798.1、LINC02499 和 AC023157.3) 用于建立预后风险模型。低风险组患者生存率明显高于高风险组患者 ($P < 0.05$), 预后风险模型 ROC 曲线下面积为 0.774, 多因素 Cox 回归分析显示患者 risk 评分为 HCC 患者预后的独立影响因子 ($HR = 1.608, 95\% CI = 1.351 \sim 1.913, P < 0.001$)。

结论: 基于 8 个免疫相关 lncRNA 建立预后风险模型可以有效的预测 HCC 患者的生存预后, risk 评分为 HCC 独立的预后因素。

关键词

癌, 肝细胞; RNA, 长链非编码; 免疫; 预后

中图分类号: R735.7

Construction of a prognostic immune-related lncrna risk model for hepatocellular carcinoma and its validation

PENG Shuang¹, TAN Yingzheng¹, YANG Qiuhong², YI Lai²

(1. Department of Infectious Medicine, 2. Department of Hematology, the Affiliated Zhuzhou Hospital, Xiangya Medical College, Central South University, Zhuzhou, Hunan 412007, China)

Abstract

Background and Aims: Hepatocellular carcinoma (HCC) is currently responsible for one of the leading causes of cancer death worldwide. Accumulating evidence demonstrated that long noncoding RNAs

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目 (2017JJ3532)。

收稿日期: 2021-01-08; **修订日期:** 2021-07-20。

作者简介: 彭双, 中南大学湘雅医学院附属株洲医院主治医师, 主要从事慢性乙肝、肝肿瘤方面的研究。

通信作者: 易来, Email: yilai704704@163.com

(lncRNAs) can be used as biomarkers of tumor prognosis. However, the relationship between lncRNAs and the survival prognosis of HCC remains unclear. This study was conducted to screen the immune-related lncRNAs associated with the prognosis of HCC, and then construct a prognostic risk model.

Methods: The transcriptome data and clinical data of HCC were obtained from the Cancer Genome Atlas (TCGA), and the immune-related lncRNAs were extracted. The prognostic immune-related lncRNAs were screened by univariate Cox regression analysis, and were further incorporated into multivariate Cox regression analysis. A prognostic risk model was established using the lncRNAs determined by the optimal AIC value, by which the patient's risk scores were calculated. The patients were divided into low-risk group and high-risk group according to the median risk value. Survival analysis of the two groups of patients was performed and their survival curves were drawn by Kaplan-Meier method. The efficiency of the prognostic risk model was assessed by drawing ROC curve. The associations of clinicopathologic variables and risk score with the overall survival of the patients were determined by univariate and multivariate Cox regression analysis.

Results: A total of 143 immune-related lncRNAs were extracted from HCC ($Cor>0.6$, $P<0.001$). Seventeen prognostic immune-prognostic-related lncRNAs were screened by univariate Cox regression analysis, and 8 of them (AL139384.1, MAPKAPK5-AS1, LINC02362, SLC25A30-AS1, DANCR, AC124798.1, LINC02499 and AC023157.3) were obtained after incorporation into multivariate Cox regression analysis to establish a prognostic risk model. The survival rate of patients in low-risk group was significantly higher than that of patients in high-risk group ($P<0.05$). The area under the ROC curve of the prognostic risk model was 0.774, and the multivariate Cox regression analysis showed that the risk score was an independent factor influencing the prognosis of HCC patients ($HR=1.608$, $95\% CI=1.351-1.913$, $P<0.001$).

Conclusion: The establishment of prognostic risk model based on 8 immune-related lncRNAs can effectively predict the survival prognosis of HCC patients, and the risk score is an independent prognostic factor for HCC.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; RNA, Long Noncoding; Immunity; Prognosis

CLC number: R735.7

在全球范围内,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是排名第6位的恶性肿瘤,2018年全球约有841 080例新发病例和781 631例死亡病例^[1]。根据美国疾病控制与预防中心的数据,2009—2016年之间,HCC的病死率上升了25%^[2]。尽管目前对HCC的治疗有手术治疗、肝移植、射频消融、栓塞治疗、靶向治疗和放疗等多学科综合治疗,但HCC的病死率和复发率仍呈上升的趋势^[3-4]。因此在临床中迫切需要采取新的干预措施来改善HCC患者的预后。HCC通常起源于慢性肝损伤,尤其是乙型病毒性肝炎^[5]。对HCC患者的预后评估将有助于制定更好的治疗策略。常规临床实践中已采用了多种分期系统,例如巴塞罗那临床肝癌系统^[6]。但是,目前尚未建立基于分子生物标志物的临床分层系统来识别高危HCC患者。

长非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)是一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA。越来越多的研究表明,lncRNA在调节广泛的生物学过程中起着重要作用,包括基因表达,细胞生长,分化和染色体分裂^[7]。在各种类型的癌症中都检测到异常表达的lncRNA,并且某些lncRNA表现出致癌或抑制肿瘤的作用,这表明了其可能作为肿瘤潜在的生物标志物和治疗靶点^[8-9]。并且研究发现与mRNA和微小RNA(miRNA)相比,lncRNA是卓越的肿瘤生物标志物^[10-11]。目前,尽管对lncRNA的生物学功能的报道相对较少,但越来越多的研究表明lncRNA可以为多种类型的肿瘤提供重要的预后价值^[12-15]。随着新一代测序技术的应用和普及,大量有关肿瘤的高通量测序数据使得利用生物信息学预测肿瘤中lncRNA功能成为可能。

本研究中, 通过利用TCGA数据库中公开获取的HCC转录组测序数据和临床资料, 对HCC免疫相关lncRNA进行了全面的分析, 建立HCC预后免疫相关lncRNA预后风险模型并进行评估, 这将对HCC管理和治疗策略的制定有很大帮助。

1 材料与方法

1.1 材料

从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA) (<https://cancergenome.nih.gov>) 下载HCC转录组数据和临床资料, 下载截止日期到2020年10月9日, 临床资料包括: 性别、年龄、肿瘤分级, 肿瘤病理分期, TNM分期, 生存时间和生存状态, 排除生存时间<30 d、肿瘤病理分级缺失、TNM分期缺失以及生存信息不详的病例^[6], 共下载到376例HCC转录组数据和相应的临床资料, 根据排除标准, 共纳入225例HCC样本。

1.2 获取HCC lncRNA表达矩阵

从TCGA数据库中下载HCC相对应的metadata和manifest, 通过Perl语言脚本提取HCC原始counts数据表达矩阵, 从Ensembl网站 (<https://asia.ensembl.org/index.html>) 下载Homo-sapiens.GRCh38.95.chr.gtf.gz文件, 通过Perl语言脚本对原始counts数据进行ID转换得到gene symbol表达矩阵, 再使用Perl语言脚本提取HCC lncRNA表达矩阵。

1.3 HCC免疫相关lncRNA的筛选

从GSEA网站 (<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>) 获取免疫相关基因集列表(Immune system process M13664, Immune response M19817), 从225例HCC转录组数据中获得的lncRNA和免疫相关基因集数据, 利用R语言的“limma”包以共表达分析计算lncRNA与免疫相关基因的相关性, 以相关系数 $Cor>0.6$ 和 $P<0.001$ 筛选HCC免疫相关lncRNA^[7]。

1.4 HCC预后免疫相关lncRNA的筛选及预后风险模型构建

利用Perl语言脚本将HCC生存时间和免疫相关lncRNA表达矩阵进行合并, 使用“survival”包进行单因素Cox回归分析评估免疫相关lncRNA的预后价值, 以 $P<0.05$ 筛选预后相关lncRNA, 纳入多因素Cox回归分析进一步筛选, 根据赤池信息量准则(Akaike information criterion, AIC)确定最佳lncRNA建立预后风险模型, 计算每例样本的风险

评分(risk score), 计算公式为: 所纳入的预后免疫相关lncRNA的基因表达量乘以多因素Cox回归系数之和。根据中位风险评分值将HCC患者分为低风险组和高风险组。

1.5 统计学处理

利用Kaplan-Meier生存分析法比较低风险组和高风险组患者的生存差异, 并绘制预后风险模型的生存曲线, 同时采用ROC曲线下面积AUC值评估预后风险模型的特异度和敏感度。通过单因素和多因素Cox回归分析评估HCC患者风险评分和临床病理信息与总生存期的关系, 并绘制森林图, 筛选HCC预后的独立危险因素, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例特征

本研究共纳入225例HCC病例, 平均年龄57.03(17~80)岁, 性别、年龄、肿瘤分级, 肿瘤病理分期和TNM分期(表1)。

2.2 HCC预后免疫相关lncRNA的筛选

从225例HCC转录组数据中获取lncRNA和免疫相关基因集数据, 利用R语言的“limma”包以共表达分析计算lncRNA与免疫相关基因的相关性, 以相关系数 $Cor>0.6$ 和 $P<0.001$ 提取HCC免疫相关lncRNA 143个。使用“survival”包进行单因素Cox回归分析筛选出预后免疫相关lncRNA 17个(均 $P<0.05$)(表2)。

2.3 免疫相关的lncRNA预后风险模型的建立与评估

对于预后免疫相关lncRNA进一步纳入多因素Cox回归分析进行筛选, 根据最优AIC值纳入8个lncRNA构建预后风险模型(表3), 计算每例样本的风险评分(risk score)(图1), 根据中位风险评分值将HCC患者分为低风险组和高风险组(图1)。Kaplan-Meier生存分析法比较两组患者的生存差异, 结果显示, 高风险组患者生存率明显低于低风险组患者($P<0.05$), 生存曲线显示随着风险评分越高, 患者生存率越低(图2)。随后, 通过绘制预后风险模型ROC曲线评价模型的特异度和敏感度, 曲线下面积AUC值为0.774, 说明该模型具有良好的效能(图3)。

表 1 225 例 HCC 患者临床病理特征[n (%)]

Table 1 Clinicopathologic characteristics of 225 patients with HCC [n (%)]

临床指标	数值
年龄(岁)	
<60	121(53.77)
≥60	104(46.23)
肿瘤分级	
G1	27(12.00)
G2	98(43.56)
G3	89(39.55)
G4	11(4.89)
临床分期	
I	110(48.89)
II	47(20.89)
III	65(28.89)
IV	3(1.33)
T分期	
T1	111(49.33)
T2	48(21.33)
T3	56(24.89)
T4	10(4.45)
M分期	
M0	222(98.67)
M1	3(1.33)
N分期	
N0	222(98.67)
N1	3(1.33)

表 2 单因素 Cox 回归分析筛选 HCC 预后免疫相关 lncRNA

Table 2 HCC Prognostic immune-related lncRNAs screened by univariate Cox regression analysis

lncRNA	HR	95% CI	P
AL139384.1	1.74	1.28~2.36	<0.01
NCK1-DT	2.11	1.31~3.38	<0.01
MAPKAPK5-AS1	1.54	1.17~2.02	<0.01
LINC02362	0.75	0.61~0.90	<0.01
LINC00623	1.55	1.13~2.15	<0.01
AC016747.1	1.72	1.21~2.46	<0.01
AC004656.1	1.69	1.28~2.22	<0.01
SLC25A30-AS1	0.49	0.28~0.84	<0.01
DANCR	1.29	1.10~1.52	<0.01
AC010969.2	1.75	1.16~2.64	<0.01
ZBTB11-AS1	2.34	1.24~4.43	<0.01
AC068473.5	1.93	1.34~2.80	<0.01
AC023090.1	1.31	1.07~1.59	<0.01
MAFG-DT	1.37	1.14~1.65	<0.01
AC124798.1	1.63	1.30~2.06	<0.01
LINC02499	0.76	0.65~0.90	<0.01
AC023157.3	1.91	1.38~2.66	<0.01

表 3 多因素 Cox 回归分析筛选免疫相关 lncRNA 构建 HCC 预后风险模型

Table 3 Construction of HCC prognostic risk model using the immune-related lncRNAs screened by multivariate Cox regression analysis

lncRNA	β	HR	95% CI	P
AL139384.1	0.54	1.72	1.25~2.38	<0.01
MAPKAPK5-AS1	-0.37	0.69	0.45~1.08	0.10
LINC02362	-0.27	0.77	0.62~0.94	0.01
SLC25A30-AS1	-0.62	0.54	0.32~0.92	0.02
DANCR	0.17	1.18	0.99~1.41	0.07
AC124798.1	0.35	1.41	1.04~1.91	0.03
LINC02499	-0.13	0.88	0.74~1.05	0.15
AC023157.3	0.48	1.62	1.11~2.35	0.01

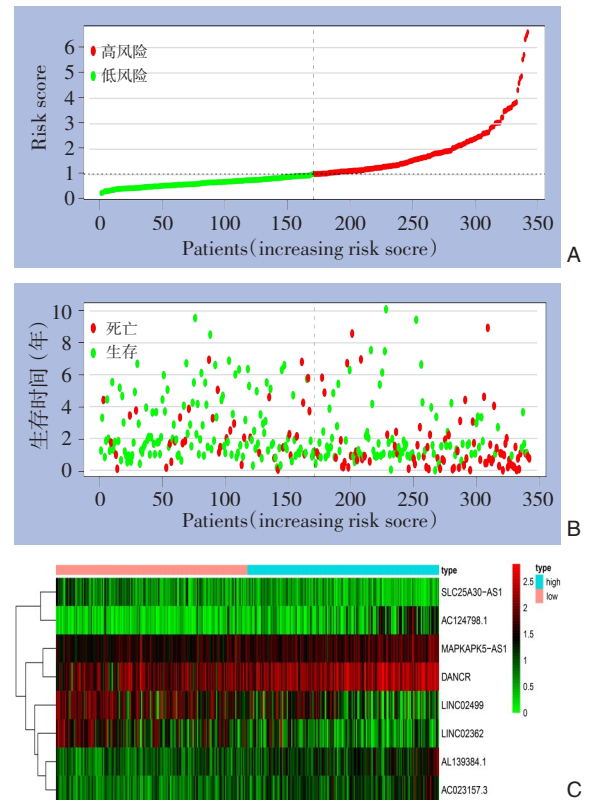


图 1 HCC 免疫相关 lncRNA 预后风险模型分析 A: 风险评分划分低风险组和高风险组; B: HCC 患者风险评分和生存时间及生存状态; C: 8 个免疫相关 lncRNA 基因热图

Figure 1 Analysis of the immune-related lncRNA prognostic risk model of HCC A: Division of low-risk group and high-risk group according to the risk score; B: HCC patient risk score and survival time and survival status; C: Gene heat map of the 8 immune-related lncRNAs

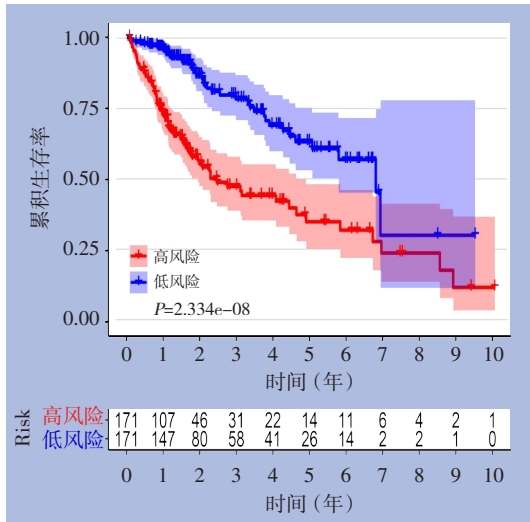


图2 低风险组和高风险组HCC患者的生存曲线

Figure 2 Survival curves of the HCC patients in low-risk group and high-risk group

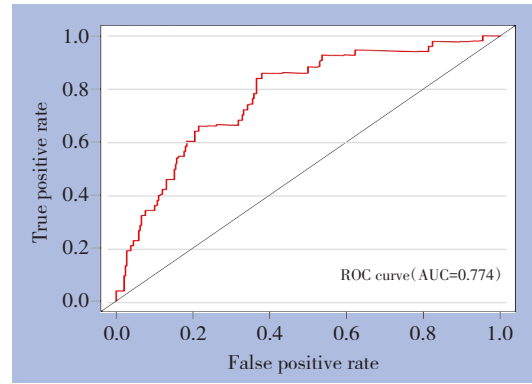


图3 预后风险模型 ROC 曲线

Figure 3 ROC curve of prognostic risk model

2.4 预后风险模型的临床应用

进一步探索预后风险模型在HCC患者预后中的应用价值，通过单因素和多因素Cox回归分析评估HCC患者风险评分和临床病理信息与总生存期的关系，结果显示，风险评分为HCC患者预后的独立预测因子，该预后风险模型可以有效预测患者的生存预后（ $HR=1.608$ ， $95\% CI=1.351\sim 1.913$ ， $P<0.001$ ）（图4）。

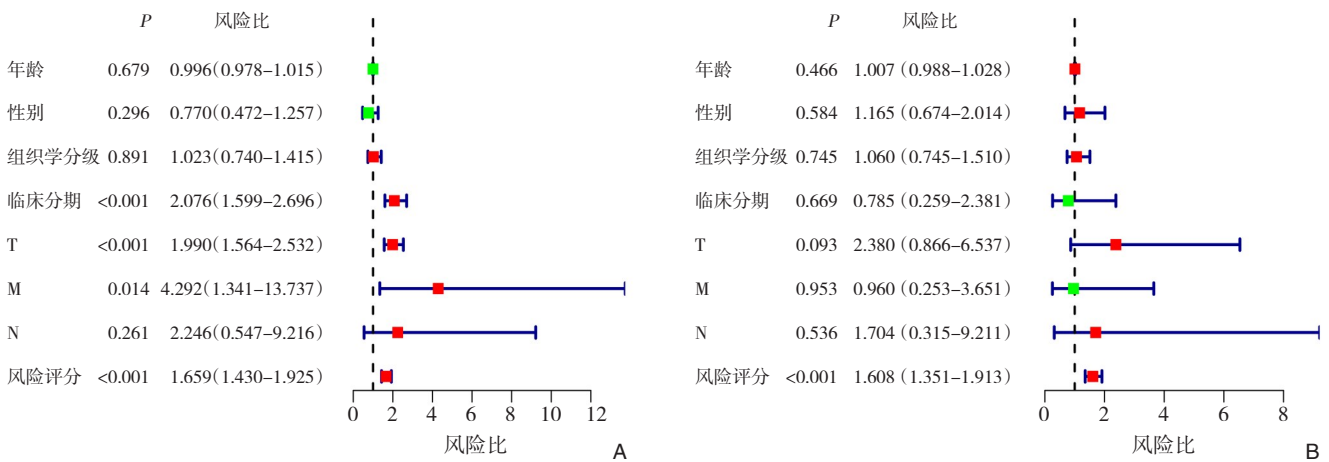


图4 预后风险模型Cox回归分析森林图 A: 单因素分析; B: 多因素分析

Figure 4 Forest plot of Cox regression analysis of prognostic risk model A: Univariate analysis; B: Multivariate analysis

3 讨论

HCC是一种高度恶性肿瘤，被列为肿瘤病死率的第三大原因。尽管在HCC的诊断和治疗方面已取得了巨大进展，但HCC患者总生存率的提高仍进展缓慢^[6, 18]。为了寻找新的生物标志物来改善HCC患者的预后，越来越多学者和研究人员开始

关注lncRNA，发现lncRNA与肿瘤发生发展有关，在HCC中lncRNA出现异常表达，并且与肿瘤的生长和患者的预后不良密切相关^[19-20]。

过去，研究主要集中在mRNA和miRNA，对于大多数lncRNA的功能了解甚少。随着高通量测序数据的快速发展，使得研究学者预测某些转录本的生物学功能的得以实现。对lncRNA功能的预测

也成为研究的热点,同时促进了 lncRNA 在肿瘤中的探索。最近有研究^[21-22]报道了基于自噬相关 lncRNA 的预测模型在 HCC 中的应用,并且发现模型对 HCC 具有预后判断价值。同时也有学者^[23]报道了基于多基因 lncRNA 模型在 HCC 中的研究,发现 lncRNA 模型可良好地预测 HCC 患者的生存。此外研究也发现基于免疫相关基因的预测模型也可以有效预测 HCC 患者的预后^[24]。但是目前尚无免疫相关 lncRNA 预后风险模型在 HCC 中的研究报道,在本研究中,对 TCGA 数据库中 HCC 患者的 lncRNA 表达谱和相关临床信息进行了全面分析。提取 HCC 免疫相关 lncRNA 143 个。使用“survival”包进行单因素 Cox 回归分析筛选出免疫预后显著相关 lncRNA 17 个, Cox 多因素回归分析进一步确定 8 个 lncRNA 构建预后风险模型,并且根据风险模型计算每位患者的风险评分,将患者分为低风险组和高风险组,高风险组患者生存率显著低于低风险组患者,用于预测 HCC 患者生存率的风险评分模型的 ROC 曲线下面积 AUC 达到 0.75 以上,表明在生存预测方面具有良好的特异度和敏感度。此外,单变量和多变量 Cox 回归分析表明,风险评分为 HCC 患者预后的独立预测因子,证明该预后风险模型可用于预测 HCC 患者的预后。在 8 个 lncRNA 中 AL139384.1、DANCR、AC124798.1 和 AC023157.3 为危险基因, MAPKAPK5-AS1、LINC02362、SLC25A30-AS1 和 LINC02499 为保护基因。研究^[21, 25-26]发现 DANCR 在 HCC 中出现高表达与肿瘤发生显著相关,并且与 HCC 预后显著相关。此外,在结直肠癌中发现 MAPKAPK5-AS1 在肿瘤组织中显著高表达,敲除 MAPKAPK5-AS1 可以显著抑制结直肠癌细胞增殖并引起细胞凋亡。MAPKAPK5-AS1 可作为结直肠癌新型的预后生物标志物^[27-28]。同样有研究^[29-30]报道 LINC02499 为 HCC 的保护基因,可能是潜在的 HCC 诊断和预后生物标志物,并可能在 HCC 的发生发展中发挥抑癌作用。而另外 5 个 lncRNA 目前尚无相关研究报道,仍有待进一步研究。

综上所述,基于 TCGA 数据 HCC lncRNA 表达谱的全面分析,最终确定了 8 个预后免疫相关 lncRNA 构建的预后风险模型,可以有效预测 HCC 患者预后和危险分层的分子标志物,可作为其独立的预后生物标志物。但本研究存在一定的局限性,包括缺乏多中心数据库的验证,目前 8 个

lncRNA 在 HCC 中分子作用机制和相关信号通路尚不清楚等,仍需进一步研究。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(12): 1770-1786. doi: 10.1038/s41379-018-0110-y.
- [2] Frieden TR. A Safer, Healthier U. S.: The Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2016[J]. *Am J Prev Med*, 2017, 52(3):263-275. doi: 10.1016/j.amepre.2016.12.024.
- [3] 张浩,仲富瑞,程宦立,等. 肝动脉灌注化疗栓塞联合射频消融治疗中晚期肝癌的疗效分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(1): 35-42. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.005.
Zhang H, Zhong FR, Cheng HL, et al. Efficacy analysis of transcatheter arterial chemoembolization combined with radiofrequency ablation for intermediate and advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(1):35-42. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.01.005.
- [4] 邹添添,覃伟,朱迎,等. 肝癌免疫微环境与免疫治疗:研究进展与发展趋势[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7):785-797. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
Zou TT, Qin W, Zhu Y, et al. Immune microenvironment and immunotherapy in hepatocellular carcinoma: research progress and development directions[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(7):785-797. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.002.
- [5] Ozturk M, Batur T, Ekin U, et al. Molecular Pathogenesis of Liver Cancer[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2017, 48(3): 222-224. doi: 10.1007/s12029-017-9957-2.
- [6] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma [J]. *Lancet*, 2018, 391(10127): 1301-1314. doi: 10.1016/S0140-6736(18)30010-2.
- [7] 牛春阳,薛琳琳. lncRNA 生物学功能研究进展[J]. *中国生物制品学杂志*, 2019, 32(2):228-232.
Niu CY, Xue LL. Progress in research on biological function of lncRNA[J]. *Chinese Journal of Biologicals*, 2019, 32(2):228-232.
- [8] Bhan A, Soleimani M, Mandal SS. Long Noncoding RNA and Cancer: A New Paradigm[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(15):3965-3981. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2634.
- [9] Lin C, Yang L. Long Noncoding RNA in Cancer: Wiring Signaling Circuitry[J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(4):287-301. doi: 10.1016/j.

- tcb.2017.11.008.
- [10] Sanchez Calle A, Kawamura Y, Yamamoto Y, et al. Emerging roles of long non-coding RNA in cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(7): 2093–2100. doi: 10.1111/cas.13642.
- [11] 杜园园, 李鹏, 宋凌燕, 等. 循环LncRNA作为肿瘤生物学标志物的应用研究[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2019, 13(3):209–213. doi:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2019.03.011.
- Du YY, Li P, Song LY, et al. Long noncoding RNA as biomarkers for tumors[J]. *Chinese Journal of Clinicians: Electronic Edition*, 2019, 13(3): 209–213. doi: 10.3877/cma. j. issn. 1674-0785.2019.03.011.
- [12] Bao J, Zhou C, Zhang J, et al. Upregulation of the long noncoding RNA FOXD2-AS1 predicts poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Biomark*, 2018, 21(3): 527–533. doi: 10.3233/CBM-170260.
- [13] Cao W, Peng T, Zhou Y. Long noncoding RNA activated by transforming growth factor- β promotes cancer development and is a prognostic marker in cervical cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2017, 13(5):801–806. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_256_17.
- [14] 包晗, 苏洪英. 长链非编码RNA作为肝癌血清肿瘤标志物的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(13):2355–2358. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2021.13.035.
- Bao H, Su HY. Research progress of lncRNA acting as novel sera biomarkers for hepatocellular carcinoma[J]. *Journal of Modern Oncology*, 2021, 29(13): 2355–2358. doi: 10.3969/j. issn. 1672-4992.2021.13.035.
- [15] 杨飞龙, 洪锴, 赵国江, 等. 基于长链非编码RNA的生物信息学分析构建膀胱癌预后模型并确定预后生物标志物[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2019, 51(4):615–622. doi: 10.19723/j.issn.1671-167X.2019.04.003.
- Yang FL, Hong K, Zhao GJ, et al. Construction of prognostic model and identification of prognostic biomarkers based on the expression of long non-coding RNA in bladder cancer via bioinformatics[J]. *Journal of Peking University: Health Sciences*, 2019, 51(4):615–622. doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2019.04.003.
- [16] 瞿根义, 向茂林, 徐勇, 等. 膀胱尿路上皮癌自噬相关LncRNA预后风险模型的建立与分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2021, 36(7): 523–527. doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.07.004.
- Qu GY, Xiang ML, Xu Y, et al. Establishment and analysis of prognostic risk model of autophagy-related LncRNA in bladder urothelial carcinoma[J]. *Journal of Clinical Urology*, 2021, 36(7): 523–527. doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2021.07.004.
- [17] Subramanian A, Tamayo P, Mootha VK, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(43):15545–15550. doi: 10.1073/pnas.0506580102.
- [18] 束青华, 张楠楠, 韩建波, 等. 淋巴细胞与单核细胞比值在肝细胞癌患者中的预后价值分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7): 867–876. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.011.
- Shu QH, Zhang NN, Han JB, et al. Analysis of prognostic value of the lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(7): 867–876. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.011.
- [19] 郭克锋, 常英英, 李宗民, 等. LncRNA SNHG7在肝癌组织中的表达水平及临床意义[J]. *肝脏*, 2020, 25(9):1008–1010. doi:10.3969/j.issn.1008-1704.2020.09.035.
- Guo KF, Chang YY, Li ZM, et al. Expression of LncRNA SNHG7 in liver cancer tissue and its clinical significance[J]. *Chinese Hepatology*, 2020, 25(9): 1008–1010. doi: 10.3969/j. issn. 1008-1704.2020.09.035.
- [20] 靳秀丽, 李异玲. LncRNA与肝癌相关性研究进展[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2019, 28(3): 345–349. doi: 10.3969/j. issn. 1006-5709.2019.03.023.
- Jin XL, Li YL. Research progress of correlation between lncRNA and liver cancer[J]. *Chinese Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2019, 28(3): 345–349. doi: 10.3969/j. issn. 1006-5709.2019.03.023.
- [21] 陈圣, 赵继森, 李靖华, 等. 肝细胞癌自噬相关长链非编码RNA预后模型的建立与分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2020, 29(7):839–848. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2020.07.008.
- Chen S, Zhao JS, Li JH, et al. Construction and analysis of prognostic model for hepatocellular carcinoma based on autophagy-related long non-coding RNAs[J]. *Chinese Journal of General Surgery*, 2020, 29(7): 839–848. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2020.07.008.
- [22] Wu H, Liu T, Qi J, et al. Four Autophagy-Related lncRNAs Predict the Prognosis of HCC through Coexpression and ceRNA Mechanism[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:3801748. doi: 10.1155/2020/3801748.
- [23] 张诚胜, 王朝英, 何二霞, 等. LncRNA与肝细胞癌关联TCGA数据库信息分析评价[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(9):714–719. doi:10.16073/j.cnki.cjcp.2020.09.07.
- Zhang CS, Wang CY, He EX, et al. LncRNA and hepatocellular carcinoma prognosis: A bioinformatic analysis base on TCGA database[J]. *Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment*, 2020, 27(9):714–719. doi:10.16073/j.cnki.cjcp.2020.09.07.
- [24] 慕之勇, 王文生, 朱建儒, 等. 肝细胞癌免疫相关基因与预后:基于TCGA生物信息学分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2020, 29(6):610–617. doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2020.06.003.
- Mu ZY, Wang WS, Zhu JR, et al. Expression and clinical significance of immunogenomics in hepatocellular carcinoma: bioinformatics analysis based on TCGA database[J]. *Chinese*

- Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2020, 29(6):610-617. doi:10.3969/j.issn.1006-5709.2020.06.003.
- [25] 魏礼清, 罗振钊, 孔晓宇, 等. 长链抗分化非编码RNA在肝癌肝内转移组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(1):120-122. doi:10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.01.037.
- Wei LQ, Luo ZZ, Kong XY, et al. Expression and clinical value of anti-differentiation antagonizing noncoding RNA in patients with intrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2019, 36(1): 120-122. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2019.01.037.
- [26] Xue C, Zhao Y, Jiang J, et al. Expression levels of lncRNAs are prognostic for hepatocellular carcinoma overall survival[J]. Am J Transl Res, 2020, 12(5):1873-1883.
- [27] Ji H, Hui B, Wang J, et al. Long noncoding RNA MAPKAPK5-AS1 promotes colorectal cancer proliferation by partly silencing p21 expression[J]. Cancer Sci, 2019, 110(1):72-85. doi: 10.1111/cas.13838.
- [28] Yang T, Chen WC, Shi PC, et al. Long noncoding RNA MAPKAPK5-AS1 promotes colorectal cancer progression by cis-regulating the nearby gene MK5 and acting as a let-7f-1-3p sponge[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1):139. doi: 10.1186/s13046-020-01633-8.
- [29] Ma X, Mo M, Tan HJJ, et al. LINC02499, a novel liver-specific long non-coding RNA with potential diagnostic and prognostic value, inhibits hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration, and invasion[J]. Hepatol Res, 2020, 50(6):726-740. doi: 10.1111/hepr.13491.
- [30] Zhang DD, Shi Y, Liu JB, et al. Construction of a Myc-associated ceRNA network reveals a prognostic signature in hepatocellular carcinoma[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 24:1033-1050. doi: 10.1016/j.omtn.2021.04.019.
- (本文编辑 姜晖)
- 本文引用格式:**彭双, 谭英征, 杨秋红, 等. 肝细胞癌免疫相关 lncRNA 预后风险模型的建立与评估[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(1):64-71. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.007
- Cite this article as:**Peng S, Tan YZ, Yang QH, et al. Construction of a prognostic immune-related lncrna risk model for hepatocellular carcinoma and its validation[J]. Chin J Gen Surg, 2022, 31(1):64-71. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2022.01.007

关于一稿两投和一稿两用问题处理的声明

本刊编辑部发现仍有个别作者一稿两投和一稿两用, 为了维护本刊的声誉和广大读者的利益, 本刊就一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下。

1. 一稿两投和一稿两用的认定: 凡属原始研究的报告, 同语种一式两份投寄不同的杂志, 或主要数据和图表相同、只是文字表达可能存在某些不同之处的两篇文稿, 分别投寄不同的杂志, 属一稿两投; 一经为两杂志刊用, 则为一稿两用。会议纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿分别投寄不同的杂志, 以及在一种杂志发表过摘要而将全文投向另一杂志, 不属一稿两投。但作者若要重复投稿, 应向有关杂志编辑部作出说明。

2. 作者在接到收稿回执后满3个月未接到退稿通知, 表明稿件仍在处理中, 若欲投他刊, 应先与本刊编辑部联系。

3. 编辑部认为文稿有一稿两投或两用嫌疑时, 应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者, 在作出处理决定前请作者就此问题作出解释。编辑部与作者双方意见发生分歧时, 由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

4. 一稿两投一经证实, 则立即退稿, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2年内将拒绝在本刊发表; 一稿两用一经证实, 将择期在杂志中刊出作者姓名、单位以及该论文系重复发表的通告, 对该作者作为第一作者所撰写的论文, 2年内拒绝在本刊杂志发表。本刊将就此事向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中国普通外科杂志编辑部