



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240563
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240563
China Journal of General Surgery, 2025, 34(3):475-484.

· 专题研究 ·

基于 m6A 和 m5C 相关 lncRNA 的胰腺导管腺癌预后模型及其与免疫微环境的关系

王婕¹, 廖俊熙², 邱熠³, 姜元娜⁴, 史宇薪¹, 彭杰¹

(中南大学湘雅医院 1. 消化内科 2. 心血管内科 3. 血液内科 4. 妇产科, 湖南长沙 410008)

摘要

背景与目的: 胰腺导管腺癌 (PDAC) 是一种恶性程度高、预后极差的消化系统肿瘤, 其早期诊断和治疗仍面临巨大挑战。近年来, RNA 甲基化修饰 [如 N⁶-甲基腺苷 (m6A) 和 5-甲基胞嘧啶 (m5C)] 在肿瘤发生发展中的作用备受关注, 但其在 PDAC 中的调控机制及临床应用价值尚不明确。本研究旨在筛选与 m6A 和 m5C 关联的 PDAC 预后相关 lncRNA, 构建可靠的预后预测模型, 并探讨其与肿瘤免疫微环境的关系。

方法: 基于 TCGA-PDAC 队列的 RNA-seq 数据, 通过差异表达分析和 Pearson 相关性分析鉴定 m6A 和 m5C 相关差异表达 lncRNA (DELncRNA)。将样本随机分为训练集 (n=89) 和验证集 (n=89)。采用 LASSO-Cox 回归筛选关键 DELncRNA 并构建预后模型, 根据风险评分将患者分为高、低风险组。通过 Kaplan-Meier 生存分析、受试者工作特征曲线 (ROC) 及多因素 Cox 回归评估模型的预测效能。进一步结合 CIBERSORT 算法和 ESTIMATE 评分分析高、低风险组患者的免疫细胞浸润特征及肿瘤微环境 (TME) 差异。

结果: 研究筛选出 4 个 m6A 和 m5C 相关 DELncRNA (LINC00857、LINC02038、TSPOAP1-AS1、TRPC7-AS1) 构建预后模型。高风险组患者总体生存率显著低于低风险组 ($P<0.05$), 且风险评分是 PDAC 预后的独立预测因素 ($HR=1.551$, $95\% CI=1.297\sim 1.854$, $P<0.001$)。ROC 曲线分析结果显示, 风险评分模型在训练集和验证集中均显示高预测效能 (1、3、5 年曲线下面积分别为 0.766、0.875、0.879; 0.685、0.711、0.792)。免疫分析显示, 高风险组 M0 巨噬细胞浸润增加, TME 评分降低 (均 $P<0.05$), 提示免疫抑制性微环境特征。

结论: 本研究成功构建了基于 m6A 和 m5C 相关 DELncRNA 的 PDAC 预后模型, 证实其具有独立预测价值; 高风险患者呈现 M0 巨噬细胞富集及免疫抑制性微环境特征, 可能为不良预后的潜在机制。

关键词

胰腺肿瘤; 甲基化; 肿瘤微环境; 预后模型

中图分类号: R735.9

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82170661)。

收稿日期: 2024-11-06; **修订日期:** 2025-03-21。

作者简介: 王婕, 中南大学湘雅医院硕士研究生, 主要从事消化系统疾病方面的研究 (廖俊熙、邱熠为共同第一作者)。

通信作者: 彭杰, Email: pengjie2014@csu.edu.cn

Construction of a prognostic model for pancreatic ductal adenocarcinoma based on m6A- and m5C-related lncRNAs and its relationship with the immune microenvironment

WANG Jie¹, LIAO Junxi², QIU Yi³, JIANG Yuanna⁴, SHI Yuxin¹, PENG Jie¹

(1. Department of Gastroenterology, 2. Department of Cardiology, 3. Department of Hematology, 4. Department of Obstetrics and Gynecology, Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

Abstract

Background and Aims: Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is a highly malignant digestive system tumor with an inferior prognosis, and its early diagnosis and treatment remain significant challenges. In recent years, RNA methylation modifications (such as m6A and m5C) have attracted considerable attention for their roles in tumor development; however, their regulatory mechanisms and clinical significance in PDAC remain unclear. This study was conducted to identify prognosis-related long noncoding RNAs (lncRNAs) associated with m6A and m5C in PDAC, construct a reliable prognostic prediction model, and explore their relationship with the tumor immune microenvironment.

Methods: Based on RNA-seq data from the TCGA-PDAC cohort, differentially expressed lncRNAs (DELncRNAs) related to m6A and m5C were identified through differential expression analysis and Pearson correlation analysis. The samples were randomly divided into a training set ($n=89$) and a validation set ($n=89$). Key DELncRNAs were selected using LASSO-Cox regression to construct a prognostic model, and patients were categorized into high- and low-risk groups based on risk scores. Kaplan-Meier survival analysis, ROC curves, and multivariate Cox regression were used to evaluate the model's predictive performance. Furthermore, CIBERSORT and ESTIMATE scores were used to analyze immune cell infiltration characteristics and tumor microenvironment (TME) differences between the high- and low-risk groups.

Results: To construct the prognostic model, four m6A- and m5C-related DELncRNAs (LINC00857, LINC02038, TSPOAP1-AS1, and TRPC7-AS1) were identified. Patients in the high-risk group had significantly lower overall survival than those in the low-risk group ($P<0.05$), and the risk score was an independent prognostic factor for PDAC ($HR=1.551$, 95% $CI=1.297-1.854$, $P<0.001$). ROC curve analysis showed that the risk score model exhibited high predictive efficiency in both the training and validation sets (AUC values for 1, 3, and 5 years: 0.766, 0.875, 0.879; 0.685, 0.711, 0.792, respectively). Immune analysis revealed increased infiltration of M0 macrophages with lower TME scores in the high-risk group (all $P<0.05$), suggesting an immunosuppressive microenvironment.

Conclusion: This study successfully established a PDAC prognostic model based on m6A- and m5C-related DELncRNAs and confirmed its independent predictive value. High-risk patients exhibited M0 macrophage enrichment and immunosuppressive microenvironment characteristics, possibly contributing to poor prognosis.

Key words

Pancreatic Neoplasms; Methylation; Tumor Microenvironment; Prognostic Model

CLC number: R735.9

胰腺导管腺癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC) 因其高度恶性的生物学特性和极差的临床

预后, 被称为“癌症之王”。作为消化系统最具侵袭性的上皮源性肿瘤, PDAC 以早期转移和不良预

后为显著特征。流行病学数据显示,近年来PDAC的发病率持续攀升,其在癌症相关死亡中的贡献率也逐年递增^[1]。受限于早期诊断手段的匮乏和治疗方案的局限性,改善PDAC患者预后仍是全球肿瘤学界面临的重大挑战。目前,手术切除联合辅助化疗仍是对抗PDAC的主要策略^[2]。尽管以吉西他滨为代表的传统化疗药物及新兴的免疫检查点抑制剂展现出一定的治疗效果^[3],但肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)通过调控肿瘤发生、进展及耐药性等过程,显著影响着治疗效果^[4]。因此,迫切需要确定用于PDAC早期诊断和改善预后的前瞻性生物标志物。

近年来,表观遗传学研究的突破性进展为肿瘤发生机制提供了新的分子层面的解释,并为靶向治疗开辟了新途径^[5]。其中,*N*⁶-甲基腺苷(*N*⁶-methyladenosine, m6A)作为真核生物中最普遍的RNA甲基化修饰,其动态调控过程由甲基转移酶、去甲基化酶和信号转导器调控共同完成^[6]。多项研究^[7-9]表明,m6A修饰在肿瘤发生发展中发挥关键作用。例如,METTL3可通过YTHDF2介导的m6A修饰促进抑癌基因SOCS2 mRNA的降解,其表达水平与肝癌恶性程度显著相关^[10]。5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, m5C)作为第二种常见的RNA甲基化形式,广泛分布于各类RNA分子中。m5C修饰主要作用于mRNA的非翻译区(untranslated region, UTR),参与调控RNA稳定性、蛋白质翻译及转录过程等重要生物学功能^[11-12]。Song等^[13]创新性地利用m6A和m5C相关长链非编码RNA(long noncoding RNA, lncRNA)构建预后模型,成功预测了直肠癌患者的免疫特征。然而,m6A和m5C修饰在PDAC预后评估中的价值及其临床指导意义仍有待阐明。

lncRNA是一类长度超过200个核苷酸的非编码RNA分子,已被证明可以通过原位调控和分子诱饵效应、结合蛋白和分子支架等机制调节肿瘤生长^[14]。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^[15-17]表明,lncRNA可以为多种类型的肿瘤提供重要的预后价值。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。

本研究聚焦于PDAC中与m6A及m5C调控因子共表达的lncRNA,整合生物信息学与统计学方法

构建PDAC预后预测模型。基于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中的PDAC患者数据,研究者建立了由m6A和m5C相关差异表达lncRNA(differentially expressed lncRNAs, DElncRNA)组成的预后评估体系。并进一步分析揭示了不同风险组患者在肿瘤浸润免疫细胞、TME基质活性方面的显著差异。

1 资料与方法

1.1 数据来源及鉴定PDAC中m6A和m5C相关DElncRNA

从TCGA数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov>)获取了TCGA-PDAC队列的RNA-seq数据和随附的临床随访详细信息。利用R包“DESeq2”来精确定位TCGA数据库中胰腺正常组织和肿瘤组织中的差异表达基因(differentially expressed genes, DEG),并设定了 $|\log_2FC| > 1$, $P < 0.05$ 。根据最新研究结果,选择了25个公认的m6A和13个m5C调节因子进行后续的Pearson相关性分析。筛选Pearson分析中 $|r| > 0.4$ 和 $P < 0.05$ 的m6A和m5C相关lncRNA,并与DEG取得交集,创建了一个称为m6A和m5C相关DElncRNA的子集。

1.2 m6A和m5C相关DElncRNA预后模型的构建和验证

对差异表达的DElncRNA进行单变量Cox回归分析,最小绝对收缩率和选择运算符(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析和多变量Cox回归筛选出4个与m6A和m5C相关的DElncRNA并构建了一个预后模型。接下来,根据中位风险评分将训练和验证队列样本分为高风险组和低风险组,使用Kaplan-Meier方法和Log-rank检验分析两组的生存差异。同时,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)来评估特征对1、3、5年总生存期(overall survival, OS)的预测能力。利用R(4.1.2)软件的“caret”包从178个PDAC样本中,随机抽取89个样本,进行内部验证。为了进一步验证m6A和m5C相关DElncRNA的风险评分能否预测PDAC患者预后,加入TNM分期、年龄、性别、T分期进行单因素和多因素Cox风险回归分析。

1.3 肿瘤浸润免疫细胞的鉴定与TME评估

运用CIBERSORT反卷积算法对原始基因表达

谱数据进行解析,通过参考LM22特征矩阵中547个标志基因的表达特征,精确量化PDAC组织中22种不同人类免疫细胞亚群的比例组成。为进一步全面评估TME特征,采用R语言“ESTIMATE”包计算和比较三个关键的TME评价指标:免疫评分(immune score),反映肿瘤组织中免疫细胞浸润程度;基质评分(stromal score),表征肿瘤相关成纤维细胞和细胞外基质成分的丰富度;综合估计评分(ESTIMATE score),作为前两者的综合指标,可间接评估肿瘤纯度。

1.4 统计学处理

统计分析均使用R软件(4.1.2版)进行。根

据双侧 P 值评估统计显著性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。采用 t 检验或Wilcoxon检验来检查两组之间的差异。

2 结果

2.1 鉴定PDAC中m6A和m5C相关DElncRNA

相关性分析提取到3 000个m6A相关lncRNA和2 271个m5C相关lncRNA。对整个TCGA进行差异分析,获得1 939个DEG。之后,对lncRNA和DEG合并,鉴定出84个重叠的m6A和m5C相关DElncRNA(图1)。

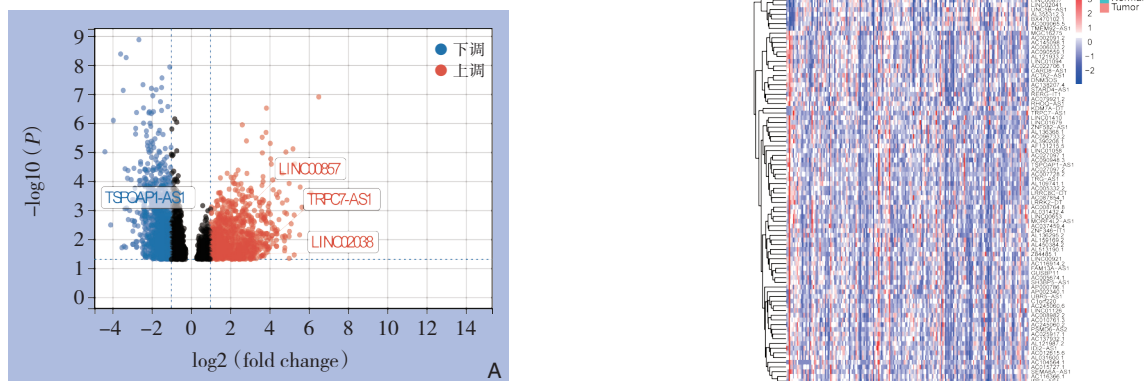


图1 GA数据库中鉴定PDAC中差异表达的m6A和m5C相关lncRNA A: 上调和下调基因的火山图谱; B: 正常组织和胰腺癌组织之间DElncRNA表达水平的热图

Figure 1 Identification of differentially expressed m6A- and m5C-related lncRNAs in PDAC from the GA database A: Volcano plot of upregulated and downregulated genes; B: Heatmap of DElncRNA expression levels between normal and pancreatic cancer tissues

2.2 与PDAC预后相关的DElncRNA

基于TCGA数据集,将178个肿瘤样本随机分配到训练集($n=89$)和验证集($n=89$)。在训练集中,单因素Cox风险回归分析获得15个与患者OS相关的DElncRNA(均 $P<0.05$)。基于单因素Cox分析结果,对15个差异基因进行LASSO回归分析,

采用交叉验证法进行迭代分析,结果显示当变量数为10时,模型均方根误差最小,其对应的是 $\lambda=0.003$ (图2)。将以上DElncRNA纳入多因素Cox风险回归分析获得4个与预后明显相关的lncRNA(LINC00857、LINC02038、TSPOAP1-AS1和TRPC7-AS1)(表1)。

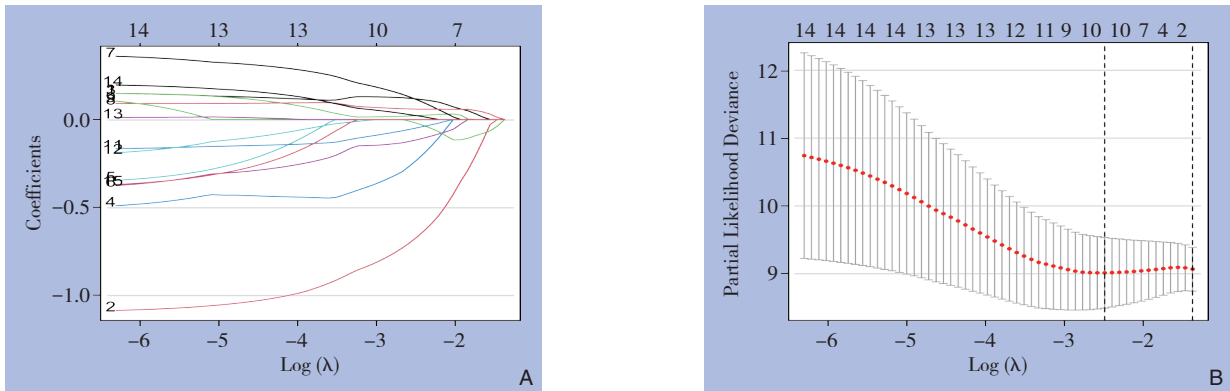


图2 LASSO回归分析 A: LASSO筛选变量动态过程图; B: 交叉验证过程参数λ的筛选过程

Figure 2 LASSO regression analysis A: Dynamic process of variable selection using LASSO; B: Selection of the parameter λ during the cross-validation process

表1 多因素Cox回归模型分析与PDAC患者OS相关的DElncRNA

Table 1 Multivariate Cox regression analysis of DElncRNAs associated with OS in PDAC patients

ID	coef	HR(95% CI)	P
LINC00857	0.256	1.292(0.952~1.753)	0.100
TSPOAP1-AS1	-1.347	0.260(0.106~0.641)	0.003
LINC02038	0.332	1.394(1.066~1.822)	0.015
TRPC7-AS1	-0.296	0.744(0.511~1.081)	0.121

2.3 m6A和m5C相关DElncRNA预后模型的构建和验证

基于4个DElncRNA的回归系数和表达水平,通过加权计算获得了每例患者的风险评分。以中位风险评分为界值,将患者划分为高风险组和低风险组(图3A)。分析结果显示,高风险组患者表现出显著升高的风险评分和免疫基因表达水平,同时伴随较差的生存预后;而低风险组患者则呈现相反的特征。生存分析结果显示,高风险组患者的OS率明显低于低风险组($P<0.001$)(图3B)。生存曲线呈现出明显的剂量-效应关系:随着风险评分的升高,患者OS率呈现渐进性下降趋势。为评估预后模型的预测效能,绘制ROC曲线并计算曲线下面积(area under curve, AUC)值。结果显示,该模型1、3、5年生存预测的AUC值在训练集中分别为0.766、0.875和0.879,验证集中分别为0.685、0.711、0.792(图3C)。

2.4 风险评分与临床病理特征的相关性

单因素与多因素Cox回归分析结果显示,风险

评分是PDAC的独立预后因素($HR=1.562$, $95\% CI=1.312\sim1.859$, $P<0.001$)(表2)。

2.5 风险评分与肿瘤免疫微环境相关性评价

免疫细胞浸润分析结果显示,不同风险组间存在显著的免疫微环境差异(图4A)。具体而言,低风险组患者肿瘤组织中幼稚B细胞、记忆B细胞、 $CD8^+$ T细胞、浆细胞和单核细胞的浸润水平明显高于高风险组(均 $P<0.05$);而M0巨噬细胞则在高风险组中呈现明显富集($P<0.001$)。进一步分析揭示了更为广泛的免疫功能差异:低风险组在抗原呈递细胞共刺激、趋化因子受体信号、II型干扰素反应、人类白细胞抗原表达、细胞溶解活性、促炎反应、T细胞共刺激等方面均显著增强;而高风险组则表现出更高的主要组织相容性复合体I类(MHC-I)表达水平(图4B)。此外,TME评分分析表明,低风险组具有更活跃的免疫细胞浸润特征,同时伴有更高水平的肿瘤相关成纤维细胞和细胞外基质成分沉积(图4C-E)。

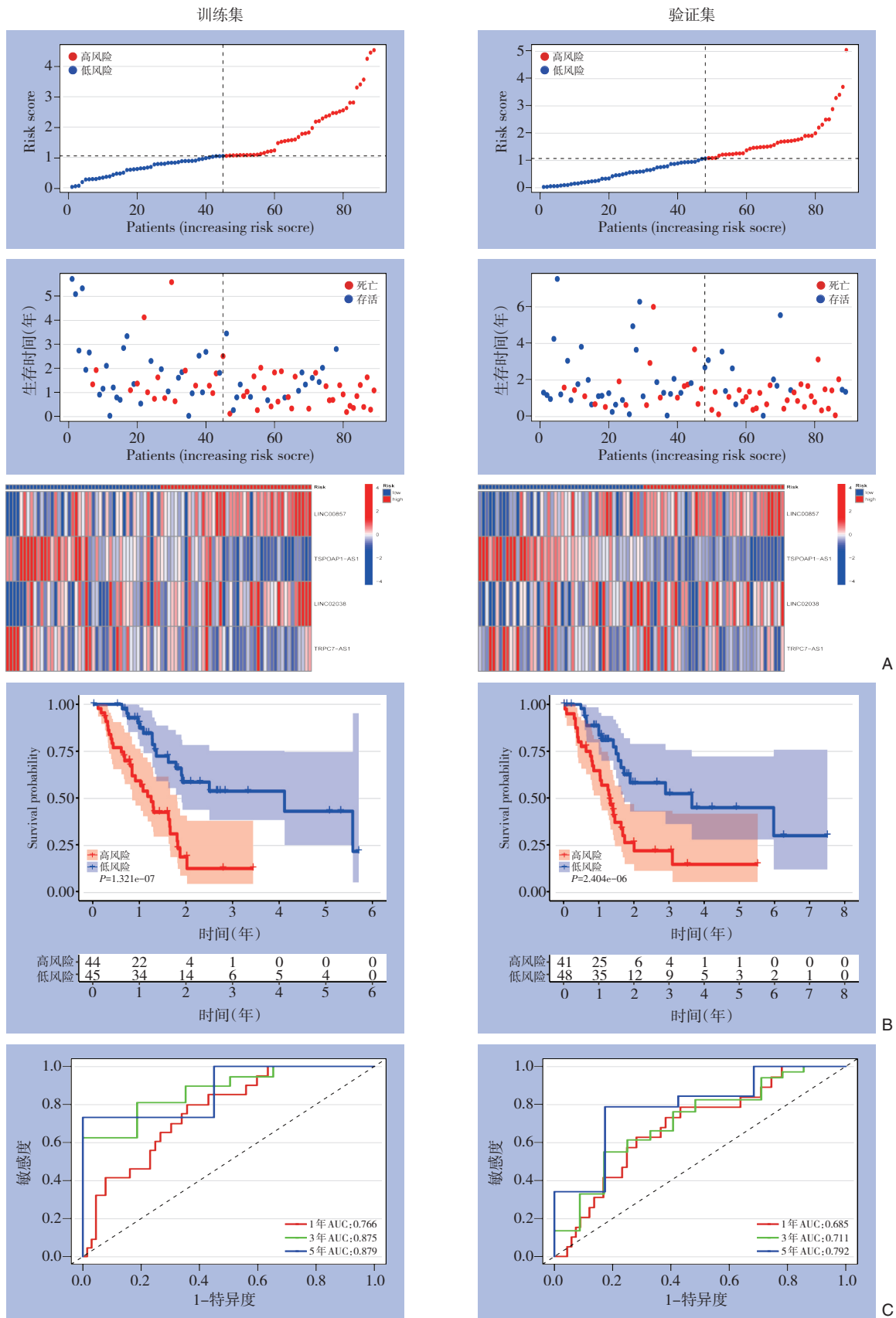


图3 m6A和m5C相关DElncRNA预后模型的构建与验证 A: 高风险和低风险患者风险评分分布、生存状态及4个DElncRNA表达的热图; B: 高风险评分与低风险评分患者生存曲线; C: ROC曲线分析

Figure 3 Construction and validation of the prognostic model based on m6A- and m5C-related DElncRNAs A: Distribution of risk scores for high-risk and low-risk patients, survival status, and heatmap of the expression levels of four DElncRNAs; B: Survival curves for patients with high and low risk scores; C: ROC curve analysis

表2 PDAC患者OS的单因素和多因素Cox回归分析
Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analyses of OS in PDAC patients

变量	单因素		多因素	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄	1.258(0.835~1.894)	0.272	1.168(0.768~1.776)	0.467
性别	0.861(0.573~1.295)	0.473	0.825(0.544~1.250)	0.364
TNN分期	1.320(0.903~1.931)	0.152	0.781(0.419~1.455)	0.436
T分期	1.570(1.014~2.431)	0.043	1.714(0.950~3.090)	0.073
风险评分	1.562(1.312~1.859)	3.00E-07	1.551(1.297~1.854)	1.00E-06

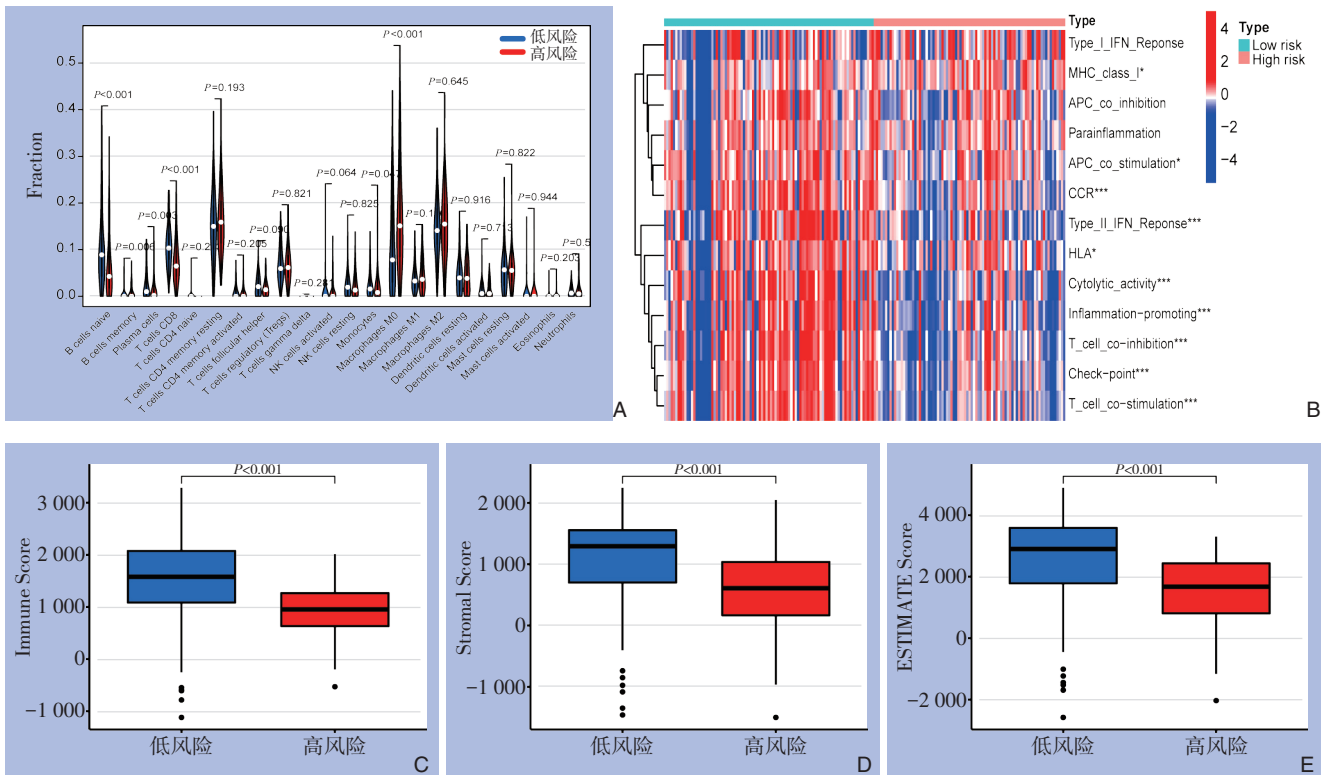


图4 风险评分与肿瘤免疫微环境关系的检测 A: 高风险和低风险PDAC患者中22种免疫细胞类型浸润的小提琴图; B: 两组免疫相关反应的热图; C-E: 不同组中免疫评分、基质评分和估计评分比较的箱形图

Figure 4 Analysis of the relationship between risk score and tumor immune microenvironment A: Violin plot showing the infiltration levels of 22 immune cell types in high-risk and low-risk PDAC patients; B: Heatmap of immune-related responses in the two groups; C-E: Box plots comparing immune scores, stromal scores, and ESTIMATE scores between different groups

3 讨论

表观遗传修饰被认为是癌症发展和进展的重要驱动因素。作为表观遗传调控的主要形式,染色质修饰酶、相关调控蛋白及非编码RNA的功能异常可通过改变染色质结构和动力学参与肿瘤发生^[18-19]。近年来,m6A修饰与胰腺癌的关联研究取得重要进展,多个基于m6A的预后模型被证实与胰腺癌进展和预后显著相关^[20-21]。同时,m5C修饰

作为表观遗传学研究的新兴领域,Yuan等^[22]已鉴定出8个与胰腺癌进展和预后密切相关的m5C相关lncRNA(CASC8、AC022098.1等)。本研究创新性地整合m6A和m5C调控网络,构建了新型lncRNA预后模型,并深入探讨了其与免疫微环境的关联。

本研究通过单因素和多因素Cox回归筛选,最终确定4个关键预后lncRNA,并构建预后模型。其中,LINC00857和LINC02038在高风险组过表达,而TRPC7-AS1和TSPOAP1-AS1则表达下调,提示这

些 lncRNA 可能参与 PDAC 进展调控。研究^[23-25]表明, LINC00857 是胰腺癌中广泛报道的致癌 lncRNA, 其可调节下游 microRNA 促进胰腺肿瘤进展。进一步探究发现, 胰腺癌组织中 LINC00857 的过表达部分由突变体 p53 驱动, 进而降解 FOXM1 蛋白促进胰腺癌的转移^[26]。LINC02038 是 2 434 个核苷酸长的非蛋白编码 RNA, 参与调控多种肿瘤细胞。Liu 等^[27]证明 LINC02308 是结直肠癌中的一种新型抑癌基因, 通过竞争性结合 miR-552-5p 及调控 FAM172A/PI3K/Akt 通路抑制结直肠癌进展。TRPC7-AS1 是一种离子通道跨膜蛋白, 其通过改变细胞内钙浓度或细胞膜电位在疼痛、机械损伤、渗透压感知和温度感知中起关键作用^[28]。近年来 TRPC7-AS1 已被证明是胰腺癌的可能预后标志物, 生物信息学分析显示 TRPC7-AS1 表达独立影响 PDAC 患者的预后, 并且其与 PDAC 中的上皮-间充质转化、糖酵解、缺氧呈显著负相关^[21]。关于 TSPOAP1-AS1, 研究者^[29]发现其在胰腺癌患者组织和血清中的表达降低, 体内和体外实验发现 TSPOAP1-AS1 的相应过表达抑制胰腺癌细胞的增殖和侵袭, 表明 TSPOAP1-AS1 可能在胰腺癌中具有潜在的调节功能。除 LINC00857 外, 其余 lncRNA 在 PDAC 中的具体机制仍需深入探索。

本研究对相关预后特征的免疫浸润景观进行了研究, 结果显示低风险组富含幼稚 B 细胞、记忆 B 细胞、CD8⁺ T 细胞等抗肿瘤免疫细胞, 而高风险组 M0 巨噬细胞显著富集。根据前期研究结果, M0 巨噬细胞可以分化成 M2 巨噬细胞, 而 M2 表型巨噬细胞已被证明通过分泌免疫抑制细胞因子和趋化因子对胰腺癌具有共致癌性, 从而促进肿瘤发展^[30]; 同样, CD8⁺ T 细胞 (负责检测和消除恶性细胞的主要免疫哨兵) 的存在与患者预后改善有关, 肿瘤内较高水平的 CD8⁺ T 细胞浸润通常预示着更有利的结果^[31-32]。ESTIMATE 结果揭示了低风险组的一个悖论, 尽管免疫和基质评分较高, 但这些有利因素与改善预后的预期不一致。这种矛盾可能源于免疫抑制细胞 (如 CD8⁺ T 细胞和浆细胞) 的同时浸润。

尽管成功构建和验证了 PDAC 的预后模型, 但本研究依旧具有局限性。首先, 研究者主要利用来自 TCGA 数据库的数据, 而没有整合来自基因表达综合 (GEO) 数据库的信息, 这可能会降低本次研究结果的稳定性和可靠性。其次, TCGA 数据

库中缺乏全面的临床数据, 特别是关于淋巴结和远处转移的数据, 限制了本研究准确预测 PDAC 患者转移状态与预后之间关系的能力, 扩大样本量对于解决此限制至关重要。未来的研究应优先考虑对已鉴定的 DElncRNA 进行实验验证, 并深入研究其影响 PDAC 预后的具体机制。

综上, 本研究基于 m6A 和 m5C 相关的差异 DElncRNA 构建了可靠的 PDAC 预后模型, 该模型不仅具有预测 PDAC 预后价值, 更为理解 PDAC 免疫微环境提供了新视角。该模型有望为 PDAC 的个体化治疗提供新思路。

作者贡献声明: 王婕负责研究的设计与实施, 并起草了论文初稿; 姜元娜负责图表制作并参与了论文的起草; 史宇薪参与了论文的起草与修改; 彭杰负责研究的指导与管理, 并对论文进行了修订。廖俊熙负责论文返回后的全部修改, 并重新分析数据; 邱熠负责论文返回后的全部修改, 并重新制作了图表和部分数据重新分析。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. *CA Cancer J Clin*, 2022, 72(1):7-33. doi:10.3322/caac.21708.
- [2] 柯牧京, 纪连栋, 李宜雄. 局部进展期胰腺癌新辅助治疗的现状与进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(3):317-326. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.001.
- [3] Ke MJ, Ji LD, Li YX. Current status and progress of neoadjuvant therapy for locally advanced pancreatic cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(3): 317-326. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.03.001.
- [4] Liu L, Huang X, Shi F, et al. Combination therapy for pancreatic cancer: anti-PD- (L)1-based strategy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1):56. doi:10.1186/s13046-022-02273-w.
- [5] 邢荣春, 秦周萍. 胰腺导管腺癌肿瘤微环境的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2017, 26(9):1202-1206. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.019.
- [6] Xing RC, Qin ZP. Research progress of tumor microenvironment in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2017, 26(9): 1202-1206. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.09.019.
- [7] 万山, 邓丽聪, 楚杰. DNA 甲基化修饰在胰腺癌中的研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(3):441-447. doi:10.7659/j.

- issn.1005-6947.2023.03.014.
- Wan S, Deng LC, Chu J. Research progress of DNA methylation modification in pancreatic cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(3): 441-447. doi: 10.7659/j. issn. 1005-6947.2023.03.014.
- [6] Deng X, Su R, Weng H, et al. RNA N6-methyladenosine modification in cancers: current status and perspectives[J]. *Cell Res*, 2018, 28(5):507-517. doi: 10.1038/s41422-018-0034-6.
- [7] Ma S, Chen C, Ji X, et al. The interplay between m6A RNA methylation and noncoding RNA in cancer[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):121. doi:10.1186/s13045-019-0805-7.
- [8] Gong PJ, Shao YC, Yang Y, et al. Analysis of N6-methyladenosine methyltransferase reveals METTL14 and ZC3H13 as tumor suppressor genes in breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 578963. doi:10.3389/fonc.2020.578963.
- [9] Regué L, Zhao L, Ji F, et al. RNA m6A reader IMP2/IGF2BP2 promotes pancreatic β -cell proliferation and insulin secretion by enhancing PDX1 expression[J]. *Mol Metab*, 2021, 48:101209. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101209.
- [10] Chen M, Wei L, Law CT, et al. RNA N6-methyladenosine methyltransferase-like 3 promotes liver cancer progression through YTHDF2-dependent posttranscriptional silencing of SOCS2[J]. *Hepatology*, 2018, 67(6):2254-2270. doi: 10.1002/hep.29683.
- [11] Trixl L, Lusser A. The dynamic RNA modification 5-methylcytosine and its emerging role as an epitranscriptomic mark[J]. *Wiley Interdiscip Rev RNA*, 2019, 10(1): e1510. doi: 10.1002/wrna.1510.
- [12] García-Vilchez R, Sevilla A, Blanco S. Post-transcriptional regulation by cytosine-5 methylation of RNA[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2019, 1862(3): 240-252. doi: 10.1016/j.bbarm.2018.12.003.
- [13] Song W, Ren J, Xiang RS, et al. Cross-talk between m6A- and m5C-related lncRNAs to construct a novel signature and predict the immune landscape of colorectal cancer patients[J]. *Front Immunol*, 2022, 13:740960. doi:10.3389/fimmu.2022.740960.
- [14] 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.
- [15] Fang L, Huang H, Lv J, et al. m5C-methylated lncRNA NR_033928 promotes gastric cancer proliferation by stabilizing GLS mRNA to promote glutamine metabolism reprogramming[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(8):520. doi:10.1038/s41419-023-06049-8.
- [16] Yu ZL, Zhu ZM. Construction of an N6-methyladenosine lncRNA- and immune cell infiltration-related prognostic model in colorectal cancer[J]. *Protoplasma*, 2022, 259(4): 1029-1045. doi: 10.1007/s00709-021-01718-x.
- [17] Liu CQ, Xia QD, Sun JX, et al. Identification and validation of a twelve immune infiltration-related lncRNA prognostic signature for bladder cancer[J]. *Aging (Albany NY)*, 2022, 14(3): 1492-1507. doi:10.18632/aging.203889.
- [18] Lee JE, Kim MY. Cancer epigenetics: past, present and future[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 83: 4-14. doi: 10.1016/j.semcancer.2021.03.025.
- [19] Kan RL, Chen JJ, Sallam T. Crosstalk between epitranscriptomic and epigenetic mechanisms in gene regulation[J]. *Trends Genet*, 2022, 38(2):182-193. doi:10.1016/j.tig.2021.06.014.
- [20] Liu Y, Wang T, Fang ZQ, et al. Analysis of N6-methyladenosine-related lncRNAs in the tumor immune microenvironment and their prognostic role in pancreatic cancer[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2022, 148(7):1613-1626. doi:10.1007/s00432-022-03985-4.
- [21] Wang YX, Ji YT, Xu QH, et al. Prognostic N6-methyladenosine (m6A)-related lncRNA patterns to aid therapy in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Genet*, 2022, 13: 866340. doi: 10.3389/fgene.2022.866340.
- [22] Yuan H, Liu J, Zhao L, et al. Prognostic risk model and tumor immune environment modulation of m5C-related lncRNAs in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 800268. doi:10.3389/fimmu.2021.800268.
- [23] Chen P, Zeng Z, Wang J, et al. Long noncoding RNA LINC00857 promotes pancreatic cancer proliferation and metastasis by regulating the miR-130b/RHOA axis[J]. *Cell Death Discov*, 2022, 8(1):198. doi:10.1038/s41420-022-01008-2.
- [24] Zhang Y, Fang Y, Ma LJ, et al. LINC00857 regulated by ZNF460 enhances the expression of CLDN12 by sponging miR-150-5p and recruiting SRSF1 for alternative splicing to promote epithelial-mesenchymal transformation of pancreatic adenocarcinoma cells[J]. *RNA Biol*, 2022, 19(1): 548-559. doi: 10.1080/15476286.2021.1992995.
- [25] Meng X, Deng Y, He S, et al. m6A-mediated upregulation of LINC00857 promotes pancreatic cancer tumorigenesis by regulating the miR-150-5p/E2F3 axis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 629947. doi:10.3389/fonc.2021.629947.
- [26] Zhang W, Qian W, Gu J, et al. Mutant p53 driven-LINC00857, a protein scaffold between FOXM1 and deubiquitinase OTUB1, promotes the metastasis of pancreatic cancer[J]. *Cancer Lett*, 2023, 552:215976. doi:10.1016/j.canlet.2022.215976.
- [27] Liu W, Zhang Z, Luo X, et al. m6A-mediated LINC02038 inhibits colorectal cancer progression via regulation of the FAM172A/PI3K/AKT pathway via competitive binding with miR-552-5p[J]. *Int J Oncol*, 2023, 63(1):81. doi:10.3892/ijo.2023.5529.
- [28] Moran MM. TRP channels as potential drug targets[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 309-330. doi: 10.1146/annurev-

- pharmtox-010617-052832.
- [29] Sun J, Zhu S. Identifying the role of hypoxia-related lncRNAs in pancreatic cancer[J]. Genomics, 2023, 115(5):110665. doi:10.1016/j.ygeno.2023.110665.
- [30] Yang J, Li Y, Sun Z, et al. Macrophages in pancreatic cancer: an immunometabolic perspective[J]. Cancer Lett, 2021, 498:188-200. doi:10.1016/j.canlet.2020.10.029.
- [31] Xu D, Wang Y, Chen Y, et al. Identification of the molecular subtype and prognostic characteristics of pancreatic cancer based on CD8⁺ T cell-related genes[J]. Cancer Immunol Immunother, 2023, 72(3):647-664. doi:10.1007/s00262-022-03269-3.
- [32] Zhang H, Zhang P, Lin X, et al. Integrative single-cell analysis of LUAD: elucidating immune cell dynamics and prognostic

modeling based on exhausted CD8⁺ T cells[J]. Front Immunol, 2024, 15:1366096. doi:10.3389/fimmu.2024.1366096.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:王婕, 廖俊熙, 邱熠, 等. 基于 m6A 和 m5C 相关 lncRNA 的胰腺导管腺癌预后模型及其与免疫微环境的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(3):475-484. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240563

Cite this article as: Wang J, Liao JX, Qiu Y, et al. Construction of a prognostic model for pancreatic ductal adenocarcinoma based on m6A- and m5C-related lncRNAs and its relationship with the immune microenvironment[J]. Chin J Gen Surg, 2025, 34(3):475-484. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.240563

欢迎订阅《中国普通外科杂志》

《中国普通外科杂志》是国内外公开发行的国家级期刊[ISSN 1005-6947 (Print) /ISSN 2096-9252 (Online) /CN 43-1213/R], 面向广大从事临床、教学、科研的普外及相关领域工作者, 以实用性为主, 及时报道普通外科领域的新进展、新观点、新技术、新成果、实用性临床研究及临床经验, 是国内普外学科的权威刊物之一。办刊宗旨是: 传递学术信息, 加强相互交流; 提高学术水平, 促进学科发展; 注重临床研究, 服务临床实践。

本刊由中华人民共和国教育部主管, 中南大学、中南大学湘雅医院主办。名誉主编赵玉沛院士、陈孝平院士, 主编中南大学湘雅医院王志明教授, 顾问由中国科学院及工程院院士汤钊猷、吴咸中、郑树森、黄洁夫、董家鸿、窦科峰、樊嘉、夏家辉等多位国内外著名普通外科专家担任, 编辑委员会由百余名国内外普通外科资深专家学者和三百余名中青年编委组成。开设栏目有指南与共识、述评、专题研究、基础研究、临床研究、简要论著、临床报道、文献综述、误诊误治与分析、手术经验与技巧、国内外学术动态, 病案报告。本刊已被多个国内外重要检索系统和大型数据库收录, 如: 美国化学文摘(CA)、俄罗斯文摘(AJ)、荷兰《文摘与引文索引》(Scopus)收录、日本科学技术振兴集团(中国)数据库(JSTChina)、中国科学引文数据库(CSCD)、中文核心期刊要目总览(中文核心期刊)、中国科技论文与引文数据库(中国科技论文统计源期刊)、中国核心学术期刊(RCCSE)、中国学术期刊(光盘版)、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)、中国期刊网全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库、中文科技资料目录(医药卫生)、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、万方数据-数字化期刊群、中国学术期刊影响因子年报统计源期刊、中国生物医学文献检索系统(CBM-disc 光盘版、网络版)等。期刊总被引频次、影响因子及综合评分已稳居同类期刊前列。在科技期刊评优评奖活动中多次获奖; 2017年、2020年、2023年连续入选第4届、第5届、第6届“中国精品科技期刊”; 入选《世界期刊影响力指数(WJCI)报告》(2019、2020、2021、2022、2023版), 2020年入选中国科协我国高质量科技期刊(临床医学)分级目录。多次获奖后又被评为“2020年度中国高校百佳科技期刊”“2022年度中国高校科技期刊建设示范案例库百佳科技期刊”“2024年度中国高校科技期刊建设示范案例库百佳科技期刊”, 2021年获湖南省委宣传部、湖南省科技厅“培育世界一流湘版科技期刊建设工程项目(梯队期刊)”资助, 标志着《中国普通外科杂志》学术水平和杂志影响力均处于我国科技期刊的第一方阵。

本刊已全面采用远程投稿、审稿、采编系统, 出版周期短, 时效性强。欢迎订阅、赐稿。

《中国普通外科杂志》为月刊, 国际标准开本(A4幅面), 每期140页, 每月25日出版。内芯采用彩色印刷, 封面美观大方。定价30.0元/册, 全年360元。国内邮发代号: 42-121; 国际代码: M-6436。编辑部可办理邮购。

本刊编辑部全体人员, 向长期以来关心、支持、订阅本刊的广大作者、读者致以诚挚的谢意!

编辑部地址: 湖南省长沙市湘雅路87号(湘雅医院内) 邮政编码: 410008

电话: 0731-84327400 网址: <http://www.zpwz.net>

Email: pw84327400@vip.126.com