

- 研究[D]. 济南:山东大学, 2020.
- [6] 胡爱香,李静,石月欣,等. 垂体瘤患者术后颅内感染影响因素与疾病负担分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2488-2490.
- [7] 贾佳,吉莉,李婧,等. 经鼻蝶窦入路垂体瘤术后颅内感染的经济损失分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(13):1985-1988.
- [8] 中国垂体腺瘤协作组. 中国垂体腺瘤外科治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(5):324-329.
- [9] 中华人民共和国卫生部. 医院感染诊断标准(试行)[J]. 中华医学杂志, 2001, 81(5):314-320.
- [10] 刘华,邹叔骋,黄红星,等. 神经外科手术患者医院感染的临床特点及危险因素[J]. 西部医学, 2019, 31(2):274-277.
- [11] 王益丽,洪春霞,章学媛,等. 神经外科患者术后医院感染的临床特点与影响因素及对策分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(9):1384-1387.
- [12] 杜明梅,曹晋桂,刘丁,等. 脑胶质瘤与垂体瘤切除术后手术部位感染监测的多中心研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(13):2881-2884.
- [13] 曾彦超,易凤琼. 神经内镜下经鼻蝶窦垂体瘤切除术后手术部位感染的影响因素[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(7): 577-580.
- [14] 倪健,吉莉,钱晓英,等. 经鼻蝶窦入路垂体瘤切除术后并发颅内感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(12):1849-1851.
- [15] HAMDEH SABU, LYTSY B, RONNE-ENGSTRÖM E. Surgical site infections in standard neurosurgery procedures: a study of incidence, impact and potential risk factors [J]. Br J Neurosurg, 2014, 28(2):270-275.
- [16] 张芬芳,陈静芳,张颖,等. 经鼻蝶窦入路垂体瘤切除术后颅内感染危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2021, 31(14):2174-2178.
- [17] 李小阳,莫立根,陈昊,等. 颅内肿瘤手术患者医院感染危险因素分析[J]. 中国癌症防治杂志, 2017, 9(4):316-319.
- [18] 韩静静,王坚苗. 神经外科清洁切口开颅术后手术部位感染发病率及危险因素的前瞻性研究[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(1):42-47.
- [19] 荣红辉,刘运喜,曹圣山,等. 神经外科颅脑手术患者医院感染危险因素分析[J]. 中国感染控制杂志, 2014, 13(8):463-466.
- [20] 孙偶军. 某医院神经外科医院感染危险因素分析[D]. 北京:军事科学院, 2018.

(收稿日期:2022-12-09,修回日期:2023-01-17)

引用本文:王威,程倩倩,周雪丽,等. 肝细胞癌免疫相关基因和lncRNA联合预后模型的构建及验证[J]. 安徽医药, 2024, 28(4): 789-793. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2024.04.033.

◇ 临床医学 ◇



## 肝细胞癌免疫相关基因和lncRNA联合预后模型的构建及验证

王威,程倩倩,周雪丽,季文斌,吕振宇,杨燕

作者单位:蚌埠医学院第一附属医院肿瘤内科,安徽 蚌埠 233004

通信作者:杨燕,女,教授,硕士生导师,主任医师,研究方向为消化系统肿瘤临床及基础,Email: qiannianhupo@163.com

基金项目:安徽省高校优秀青年人才支持计划项目(gxyq2022042);蚌埠医学院“512人才培养计划”(by51202208);

蚌埠医学院第一附属医院杰出青年科学基金(2019byyfyjq02)

**摘要** 目的 构建肝细胞癌(HCC)免疫相关的基因(IRGs)和lncRNA(IRlncRNAs)联合预后模型。方法 2022年6—8月通过TCGA数据库下载HCC转录组及临床数据;对转录组中IRGs进行加权基因共表达网络分析(WGCNA)得到与预后相关的核心基因,对核心基因与转录组中lncRNA共表达分析得到IRlncRNAs;单因素Cox回归筛选生存相关的IRGs和IRlncRNAs, LASSO回归构建模型并进行验证;对高低风险病人差异表达的基因进行GO(基因本体论)和KEGG(京都基因与基因组百科全书)分析探索影响预后的可能机制。**结果** 构建了由6个IRGs及7个IRlncRNAs组成的预后风险模型;不同风险病人组织学分级( $P=0.001$ )、临床分期( $P=0.005$ )、T分期( $P=0.010$ )差异有统计学意义;在训练集、测试集和总样本集中,高风险病人总生存期较低风险病人显著降低(均 $P<0.05$ );模型在预测HCC病人1年生存率中表现良好,训练集、测试集和总样本集受试者操作特征(ROC)曲线下面积分别为0.85、0.81和0.83;多因素Cox回归表明评分可独立于其他特征预测病人生存( $P<0.001$ );GO分析显示差异基因主要参与有丝分裂等事件;KEGG分析显示差异基因参与了磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B、细胞周期等通路。**结论** 基于IRGs和IRlncRNAs构建的HCC预后模型具有较好的预测价值,可能有助于HCC的临床决策和管理。

**关键词** 癌,肝细胞; 免疫相关基因; lncRNA; 预后模型

### Construction and validation of a combined prognostic model of immune-related genes and lncRNAs in hepatocellular carcinoma

WANG Wei, CHENG Qianqian, ZHOU Xueli, JI Wenbin, LYU Zhenyu, YANG Yan

Author Affiliation: Department of Medical Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui 233004, China

**Abstract Objective** To construct a combined prognostic model of immune-related genes (IRGs) and lncRNAs (IRlncRNAs) in hepatocellular carcinoma (HCC). **Methods** From June to August 2022, HCC transcriptome and clinical data from the Cancer Genome Atlas (TCGA) database were downloaded. The weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) of IRGs in the transcriptome was performed to obtain the core genes related to prognosis, and the co-expression analysis of core genes and IRlncRNAs in the transcriptome was performed to obtain IRlncRNAs. Univariate Cox regression analysis was used to screen survival-related IRGs and IRlncRNAs, and LASSO regression was used to construct the combined risk model and the model was validated. Gene Ontology (GO) enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway analysis of differentially expressed genes between high and low risk patients were performed to explore the possible mechanism affecting prognosis. **Results** A prognostic model consisting of 6 IRGs and 7 IRlncRNAs was constructed. There were significant differences in histological grade classification ( $P=0.001$ ), clinical stage ( $P=0.005$ ), and T stage ( $P=0.010$ ) among patients with different risks. The overall survival time of high-risk group was significantly reduced compared with that of low-risk group in train set, test set and total sample set (all  $P<0.05$ ). The model performed well in predicting 1-year survival rate of HCC patients, and the areas under the ROC curve (AUC) in train set, test set, and total sample set were 0.85, 0.81, and 0.83, respectively. Multivariate Cox regression showed that the score could predict patient survival independently of other characteristics to predict patient survival ( $P<0.001$ ). GO analysis showed that differential genes were mainly involved in mitosis and other events. KEGG analysis showed that differential genes were involved in PI3K-AKT, cell cycle and other pathways. **Conclusion** The HCC prognostic model constructed based on IRGs and IRlncRNAs has a good predictive value and may help in HCC clinical decision-making and management.

**Keywords** Carcinoma, hepatocellular; Immune-related genes; LncRNA; Prognostic model

肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是常见消化系统恶性肿瘤,全球每年约有91万新发病例和83万死亡病例,在所有癌症中居第6位及第3位<sup>[1-2]</sup>。尽管近年来HCC新药不断涌现,尤其是免疫治疗或免疫联合治疗较大地改善了晚期HCC的整体预后,但有效疗效预测和预后判断生物标志物的缺乏在一定程度上限制了人群的获益。传统临床分期虽是指导HCC治疗及判断预后的重要因素,但一些临床特征相同的病人,由于分子层面异质性可能预后不同<sup>[3]</sup>。近年来,大量证据显示包括HCC在内的肿瘤免疫微环境与病人的生存关系密切<sup>[4]</sup>,许多学者试图通过对免疫相关基因(immune-related genes, IRGs)或免疫相关lncRNA(immune-related lncRNAs, IRlncRNAs)的生物信息学分析来评估病人风险及预后,如Hong等<sup>[5]</sup>构建了12个IRlncRNAs的HCC预后模型,刘航睿等<sup>[6]</sup>构建了7个IRGs的食管癌预后模型,这些由IRGs或转录产物构成的模型在病人预后评价中具有良好的应用价值,但这些模型多只涉及一种类型的RNA,多类型RNA的联合预测模型研究较少。考虑到HCC免疫学研究的重要性,以及癌症发生发展中不同分子间的密切协同作用<sup>[7-8]</sup>,本研究首次构建了IRGs及IRlncRNAs联合的HCC预后模型,以期对HCC免疫学机制研究及预后预测提供一定参考。

## 1 资料与方法

**1.1 数据获取及处理** 2022年6—8月通过TCGA官网下载HCC转录组及与对应的临床数据; <https://www.immport.org/>网站下载IRGs;根据Ensembl基因转移格式文件将基因表达矩阵区分为

mRNA及LncRNA表达阵列,Perl软件提取mRNA阵列中IRGs表达阵列;剔除生存信息缺失及存活天数小于30的病人;R软件“WGCNA”函数对生存相关的核心免疫基因聚类,筛选与预后显著相关的基因模块(模块中基因数>40);上述得到的核心基因纳入单因素Cox回归筛选出预后相关的IRGs( $P<0.001$ 为过滤条件),在预后相关的IRGs和lncRNAs之间进行共表达分析,得到IRlncRNAs(IRGs与lncRNA之间Pearson系数绝对值大于0.4,  $P<0.001$ 认为是IRlncRNAs)。

**1.2 风险评分模型的建立及验证** 套索算法(LASSO)是一种变量选择方法,通过构造一个惩罚系数得到比较精练的模型。使用R软件“glmnet”包使用R“caret”包按1:1的比例将总样本随机分为训练集和验证集,在训练集中使用R“glmnet”包对上述得到的IRGs和lncRNAs进行Lasso回归分析,创建预后模型。风险评分公式= $\sum_{i=1}^n (E_i \times C_i)$  ( $E_i$ 为每个元素的表达量,  $C_i$ 为相对应的回归系数)。根据评分中位值将所有样本分为高风险组和低风险组,分析高风险组与低风险组HCC病人临床病理特征的差异( $\chi^2$ 检验);再使用R软件绘制训练组、测试组、总样本组病人Kaplan-Meier曲线、时间依赖性受试者操作特征(ROC)曲线、风险因子图对模型进行评价;最后将HCC病人临床病理特征及模型风险评分纳入多因素Cox回归分析,判断模型预测病人预后的价值( $P<0.05$ 为差异有统计学意义)。

**1.3 不同风险组生存差异的机制分析** 为了解不同风险组病人预后差异的分子机制,使用R语言limma包筛选高低风险病人差异表达的基因( $FDR<$

0.05, | Log2FC | >1 为过滤条件), 并对差异基因进行 GO(基因本体论)和 KEGG(京都基因与基因组百科全书)分析, 绘制富集结果的柱状图和气泡图(GO 分析筛选条件为 FDR<0.05, 基因计数>5; KEGG 通路分析筛选条件 FDR<0.05)。

## 2 结果

### 2.1 预后相关的 IRGs 及 IRlncRNAs

剔除预后信息缺失及生存天数<30 d 的样本后共得到 342 个有效样本进行 WGCNA 分析, 结果显示 Power 值为 3 时为最优无尺度网络, 动态剪切法得到 6 个模块(图 1A), 黄色模块及蓝色模块中的基因为预后相关的核心基因(图 1B), 模块中共提取 388 个预后相关的核心基因, 上述基因与生存数据合并后使用 R“survival”包和单因素 Cox 回归进行 IRGs 筛选; 共得到 42 个预后相关的 IRGs, 共表达分析得到 42 个预后相关 IRlncRNAs(图 2)。42 个预后相关的 IRGs 均为 HCC 病人预后危险基因; 在 42 个预后相关 IRlncRNAs 中, F11-AS1、AC015908.3、TMEM220-AS1、AP001065.3、AC115619.1 是 HCC 病人预后的保护 IRlncRNAs, 其余为预后危险 IRlncRNAs。

### 2.2 LASSO 回归构建模型

在训练集中对上述预后相关的 IRGs 及 IRlncRNAs 进行 LASSO 回归分析, 选取误差最小的 λ 值确定最佳模型(图 3), 筛选出与预后显著相关的 6 个 IRGs(NFYC、PSMD1、PSMD6、BCL10、TXLNA、S100A16) 和 7 个 IRlncRNAs(MSC-AS1、AC015908.3、AP001065.3、AL139384.1、AL031985.3、ZFPM2-AS1、AL117336.2), 计算各个元素的回归系数, 构建预后模型。

风险评分=0.062×NFYC+0.127×PSMD1+0.061×PSMD6+0.024×BCL10+0.1×TXLNA+0.009×S100A16

+0.031×MSC-AS1 - 0.334×AC015908.3 - 0.007×AP001065.3+0.04×AL139384.1+0.053×AL031985.3+0.083×ZFPM2-AS1+0.444×AL117336.2。在模型中, NFYC、PSMD1、PSMD6、BCL10、TXLNA、S100A16、MSC-AS1、AL139384.1、AL031985.3、ZFPM2-AS1、AL117336.2 为病人风险评分的危险变量, AC015908.3、AP001065.3 为病人风险评分的保护变量。

### 2.3 模型的评价

根据评分中位值将 342 位病人分为高、低风险组。临床相关性分析显示: 不同风险组病人的组织学分级 Grade( $P=0.001$ )、临床分期 ( $P=0.005$ )、T 分期 ( $P=0.010$ ) 差异有统计学意义(表 1); 模型在训练集(171 例)、测试集(171 例)及总样本集中分别进行验证, 生存分析一致表明, 高风险组较低风险组病人总生存期明显降低(均  $P<0.05$ ) (图 4A~4C); 1 年时间依赖性 ROC 曲线提示, 训练集、测试集、总样本集曲线下面积 95%CI 分别 0.85 (0.79, 0.91)、0.81 (0.73, 0.89)、0.83 (0.78, 0.88), 提示该模型在预测 HCC 预后表现良好; 风险热图显示低风险组病人生存状态更好(图 4D); 多因素分析显示模型评分、临床分期是 HCC 病人独立的预后因子(均  $P<0.05$ ), 见表 2~4。

### 2.4 高低风险病人差异基因的 GO、KEGG 分析

基于模型的不同风险组共存在 1 241 个差异表达基因。GO 分析显示: 差异基因主要富集的功能为有丝分裂、染色体分离、DNA 复制起点的结合、微管蛋白结合、花生四烯酸单加氧酶活性、胶原结合等(图 5A); KEGG 分析显示: 差异基因主要富集的通路有 PI3K-AKT、细胞周期、人乳头瘤病毒感染、黏着斑、ECM-受体相互作用、细胞衰老、蛋白质消化吸收等(图 5B)。

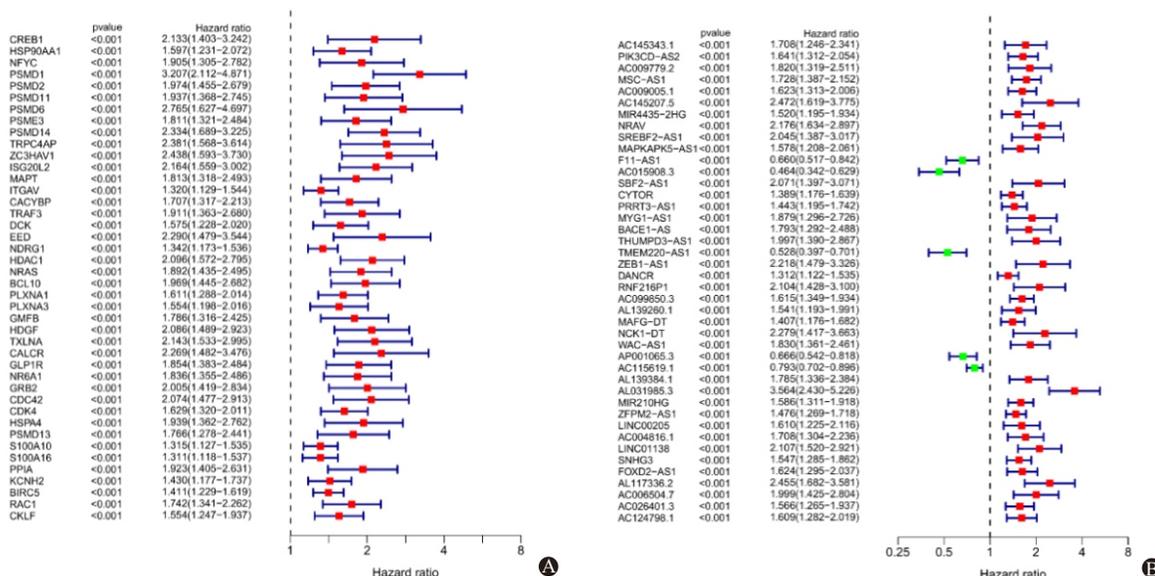


图2 HCC 预后相关的 IRGs(A) 和 IRlncRNAs(B) 森林图

**表1** 模型风险评分与HCC病人临床病理特征的相关性/例

项目	例数	高风险组	低风险组	$\chi^2$ 值	P值
		(n=166)	(n=176)		
种族				2.13	0.546
亚洲人	150	75	75		
白种人	176	82	94		
黑种人	15	9	6		
印第安人或阿拉斯加原住民	1	0	1		
年龄				<0.01	0.972
≤65岁	126	61	65		
>65岁	216	105	111		
性别				0.24	0.627
女性	109	55	54		
男性	233	111	122		
分级				10.25	0.001
G1-2	214	90	124		
G3-4	123	74	49		
不详	5	2	3		
临床分期				7.76	0.005
I~II	238	104	134		
III~IV	83	51	32		
不详	21	11	10		
肿瘤T分期				6.69	0.010
T1-2	252	113	139		
T3-4	87	53	34		
不详	3	0	3		
肿瘤M分期				0.534 <sup>①</sup>	
M0	244	117	127		
M1	3	1	2		
不详	95	48	47		
肿瘤N分期				0.120 <sup>①</sup>	
N0	239	117	122		
N1	3	3	0		
不详	100	46	54		

注:①采用 Fisher 确切概率法比较。

**表2** 训练集预后的单因素及多因素回归分析

变量	单因素回归分析		多因素回归分析	
	风险比(95%CI)	P值	风险比(95%CI)	P值
年龄	1.01(0.99, 1.03)	0.362	1.02(1.00, 1.04)	0.056
性别	0.61(0.34, 1.09)	0.094	0.67(0.36, 1.24)	0.200
组织学分级	1.00(0.65, 1.46)	0.094	0.67(0.44, 1.04)	0.072
临床分期	1.74(1.26, 2.41)	<0.001	1.62(1.16, 2.25)	0.004
风险评分	1.21(1.14, 1.25)	<0.001	1.28(1.17, 1.39)	<0.001

### 3 讨论

尽管HCC的诊断和治疗方式取得较大进步,但具有不同分子特征的病人其治疗及预后存在明显差异,因此区分不同风险病人尤为重要。构建预后模型,能有效评估病人潜在的临床状态及结局,并筛选出与HCC发生发展及预后相关的分子标记,在

**表3** 测试集预后的单因素及多因素回归分析

变量	单因素回归分析		多因素回归分析	
	风险比(95%CI)	P值	风险比(95%CI)	P值
年龄	1.00(0.98, 1.02)	0.942	0.99(0.97, 1.02)	0.562
性别	0.89(0.52, 1.55)	0.690	1.30(0.73, 2.32)	0.370
组织学分级	1.27(0.89, 1.81)	0.189	1.34(0.91, 1.99)	0.139
临床分期	1.83(1.38, 2.42)	<0.001	1.89(1.38, 2.59)	<0.001
风险评分	1.19(1.12, 1.27)	<0.001	1.16(1.09, 1.25)	<0.001

**表4** 总样本预后的单因素及多因素回归分析

变量	单因素回归分析		多因素回归分析	
	风险比(95%CI)	P值	风险比(95%CI)	P值
年龄	1.00(0.99, 1.02)	0.481	1.00(0.99, 1.02)	0.565
性别	0.76(0.51, 1.12)	0.162	0.92(0.61, 1.38)	0.673
组织学分级	1.12(0.87, 1.45)	0.388	1.04(0.79, 1.38)	0.780
临床分期	1.81(1.46, 2.23)	<0.001	1.69(1.35, 2.12)	<0.001
风险评分	1.19(1.14, 1.24)	<0.001	1.17(1.12, 1.22)	<0.001

个性化治疗和预后预测方面彰显优势。随着技术的进步,免疫治疗给人类抗癌带来了希望,同时在个性化的治疗时代,关键生物标志物及基因组的研究可引领肿瘤治疗的发展。鉴于此,部分研究者开始通过对IRGs或转录产物的研究来评估病人风险,但既往研究通常只关注单一类型的RNA的表达,如mRNA、lncRNA等,考虑到生物调控的复杂性以及不同RNA分子在癌症发展和进展中的密切联系,我们首次构建了HCC多类型RNA的预后模型,并分析了不同风险病人的临床特征,验证结果显示该模型预测HCC病人生存性能良好;多因素Cox回归提示该模型预测性能相对于传统临床特征是独立的;最后我们探讨了高低风险病人预后差异的可能分子机制,以期对HCC的临床决策及深入研究提供一定帮助。

在本模型纳入的6个IRGs和7个IRlncRNAs中,有部分已被报道与HCC的发展和预后有关。如Tan等<sup>[9]</sup>发现PSMD1的高表达与HCC的不良预后显著相关;Cheng等<sup>[10]</sup>发现BCL10在HCC组织中存在高频点突变,但具体致病机制仍不清楚;S100A16则可以参与HCC病人的体液免疫,并影响病人预后<sup>[11]</sup>。至于IRlncRNA方面,MSC-AS1被发现可预测HCC病人的预后、免疫细胞浸润水平及免疫治疗反应<sup>[12]</sup>;Kou等<sup>[13]</sup>发现MSC-AS1的下调可抑制HCC细胞增殖、迁移、侵袭和促进HCC细胞凋亡;ZFPM2-AS1可通过靶向调节miR-653/GOLM1轴<sup>[14]</sup>、miR-576-3p/HIF-1 $\alpha$ 轴<sup>[15]</sup>等途径促进HCC细胞增殖、侵袭,并与HCC不良预后相关。另外值得注意的是,AC015908.3的肿瘤干细胞相关功能新近在HCC中被鉴定出来<sup>[16]</sup>;AL031985.3则在HCC免疫、

自噬等功能中发挥一定作用<sup>[17]</sup>,提示这些 lncRNAs 可能与 HCC 的发生发展密切相关。而关于 NFYC、PSMD6、TXLNA、AP001065.3、AL139384.1、AL117336.2 在 HCC 中的作用研究则较少,具体功能有待研究进一步揭示。最后 GO 分析显示高低风险病人风险差异基因主要参与细胞遗传物质的复制等事件,KEGG 分析提示这些基因与某些肿瘤相关通路密切联系,如“PI3K-AKT”“细胞周期”等,表明 HCC 病人预后差异涉及多途径、多靶点,为 HCC 的多靶点联合治疗提供了理论支持。

HCC 已进入免疫治疗时代,筛选免疫相关的生物标志物用于预测 HCC 病人预后非常重要和必要<sup>[18-19]</sup>。本研究是首个 IRGs 及 IRlncRNAs 联合的 HCC 预后模型的研究,该模型风险评分能够作为 HCC 病人的独立预后因素,将有助于临床医生对 HCC 病人的风险管理和决策制定。然而,我们的研究仍有一些不足。首先,本研究是基于国外数据库的分析,基于东西方 HCC 病人特征的不同,该模型在中国人群的应用是否同样具有价值尚未可知;其次,本模型是在公共数据的回顾性分析基础上构建,可能存在选择性偏倚;最后 HCC 具有高度异质性及病人个体差异,我们关注的队列是否具有代表性尚需在前瞻的独立临床队列中进行验证。总之,本研究表明,由 IRGs 及 IRlncRNAs 联合构建的预后模型在预测 HCC 病人的生存及临床特征上有一定价值,可能为 HCC 的免疫学研究及预后预测提供有用工具。

(本文图 1,3 见插图 4-4;图 4,5 见插图 4-5)

### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chinese Medical Journal*, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] 吕学宁,叶必成,王昌成.肝细胞癌中 ATP1B3 基因表达及功能的生物信息学分析 [J]. *安徽医药*, 2022, 26(2): 315-321.
- [4] 沈锋,林间,王海波.肝细胞癌免疫微环境研究进展及未来方向 [J]. *中国实用外科杂志*, 2021, 41(1): 42-47.
- [5] 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]. *Molecular Therapy Nucleic Acids*, 2020, 22(9): 937-947.
- [6] 刘航睿,姜国忠,辛道,等.基于免疫相关基因的食管鳞癌预后风险评估模型的建立和验证 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2021, 43(6): 666-673.
- [7] KWOK CK. Dawn of the in vivo RNA structurome and interactome [J]. *Biochemical Society Transactions*, 2016, 44(5): 1395-1410.
- [8] GOODALL GJ, WICKRAMASINGHE VO. RNA in cancer [J]. *Nature Reviews Cancer*, 2021, 21(1): 22-36.
- [9] TAN Y, JIN Y, WU X, et al. PSMD1 and PSMD2 regulate HepG2 cell proliferation and apoptosis via modulating cellular lipid droplet metabolism [J]. *BMC Molecular Biology*, 2019, 20(1): 24.
- [10] CHENG JH, LENG XS, CAI SL, et al. Detection of point mutations of BCL10 gene in hepatocellular carcinoma tissues: report of 46 cases [J]. *Human Mutation*, 2000, 15(5): 482-483.
- [11] ZHANG S, LIU Z, WU D, et al. Single-cell RNA-seq analysis reveals microenvironmental infiltration of plasma cells and hepatocytic prognostic markers in HCC with cirrhosis [J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 596318.DOI:10.3389/fonc.2020.596318.
- [12] ZHOU PC, LU YH, ZHANG YW, et al. Construction of an immune-related six-lncRNA signature to predict the outcomes, immune cell infiltration, and immunotherapy response in patients with hepatocellular carcinoma [J]. *Frontiers in Oncology*, 2021, 11: 661758.DOI:10.3389/fonc.2021.661758.
- [13] KOU X, ZHU J, XIE X, et al. Expression of lncRNA MSC-AS1 in hepatocellular carcinoma cell lines and its effect on proliferation, apoptosis, and migration [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2020, 31(12): 860-867.
- [14] ZHANG XW, LI QH, XU ZD, et al. STAT1-induced regulation of lncRNA ZFPM2-AS1 predicts poor prognosis and contributes to hepatocellular carcinoma progression via the miR-653/GOLM1 axis [J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(1): 31.
- [15] SONG Y, JIN X, LIU Y, et al. Long noncoding RNA ZFPM2-AS1 promotes the proliferation, migration, and invasion of hepatocellular carcinoma cells by regulating the miR-576-3p/HIF-1 $\alpha$  axis [J]. *Anti-Cancer Drugs*, 2021, 32(8): 812-821.
- [16] ZHANG Q, CHENG M, FAN Z, et al. Identification of cancer cell stemness-associated long noncoding RNAs for predicting prognosis of patients with hepatocellular carcinoma [J]. *DNA and Cell Biology*, 2021, 40(8): 1087-1100.
- [17] JIA Y, CHEN Y, LIU JS. Prognosis-predictive signature and nomogram based on autophagy-related long non-coding RNAs for hepatocellular carcinoma [J]. *Frontiers in Genetics*, 2020, 11: 608668.DOI:10.3389/fgene.2020.608668.
- [18] 张泽川,孙倍成.肝细胞肝癌的免疫治疗基础和临床研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2023, 50(04): 345-350.
- [19] 梁宾勇,陈孝平.免疫治疗时代肝癌外科治疗的机遇与挑战 [J]. *临床外科杂志*, 2023, 31(10): 901-903.

(收稿日期:2022-11-04,修回日期:2022-12-07)