

铜死亡相关长链非编码RNA预测喉癌的预后和调控机制



李淑桢, 詹雨欣

湖北医药学院生物医药研究院 (湖北十堰 442000)

【摘要】目的 探讨铜死亡相关的长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在喉癌临床预后预测和免疫治疗中的作用。**方法** 使用癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库中的基因组和临床数据, 通过 LASSO 分析和 Cox 回归分析构建预后模型, 使用主成分分析、时间依赖性受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线和一致性指数评估其临床效能; 从肿瘤突变负荷、肿瘤免疫功能障碍和排除、肿瘤干性指数等多个维度分析风险模型的预后价值; 最后通过基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GESA) 探索模型高风险组的细胞功能和通路富集。**结果** 共得到 5 个与铜死亡相关的 lncRNA 预后模型。主成分分析、ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 超过 0.8、一致性指数表明所建立的风险模型具备出色的预测能力; 在高低风险患者中, 风险曲线与免疫相关功能无显著相关性, 与 RNA 干性评分呈负相关 ($r=-0.21, P=0.025$); 富集分析表明, lncRNA 的生物学功能与 WNT 信号通路有关。**结论** 铜死亡相关的 lncRNA 可能是一种新的预测喉癌预后的生物标志物, 并可能为喉癌的治疗提供新途径。

【关键词】 铜死亡; 长链非编码 RNA; 喉癌; 预后; 免疫治疗

Prognosis prediction and regulatory mechanism of cuproptosis-associated long non-coding RNA in laryngeal cancer

LI Shuzhen, ZAN Yuxin

Institute of Biological Medicine, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei Province, China

Corresponding author: ZAN Yuxin, Email: 20230551@hbm.u.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the role of long non-coding RNA (lncRNA) associated with cuproptosis in clinical prognosis prediction and immunotherapy of laryngeal cancer. **Methods** Genomes and clinical data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database were used to construct prognostic models by LASSO analysis and Cox regression analysis. Principal component analysis, time-dependent receiver operating characteristic (ROC) curve, and consistency index were used to evaluate their clinical efficacy. The prognostic value of the risk model was analyzed in terms of tumor mutation load, tumor immune dysfunction and exclusion, and stemness index. Finally, gene set enrichment analysis (GESA) was used to explore the cell function and pathway enrichment in high-risk model group. **Results** Five prognostic models of lncRNA associated with cuproptosis were obtained. Principal component

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202403046

通信作者: 詹雨欣, Email: 20230551@hbm.u.edu.cn

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

analysis, area under the curve (AUC) exceeding 0.8 for ROC curve, and the concordance index demonstrated the superior predictive capability of the established risk models. In high- and low-risk patients, the risk curves were not significantly correlated with immune-related function, but were negatively correlated with RNA stemness scores ($r=-0.21$, $P=0.025$). Enrichment analysis showed that the biological function of lncRNA was related to WNT signaling pathway. **Conclusion** lncRNA associated with cuproptosis may be a new biomarker to predict the prognosis of laryngeal cancer, and may provide a new approach for the treatment of laryngeal cancer.

【Keywords】 Cuproptosis; lncRNA; Laryngeal cancer; Prognosis; Immunotherapy

喉癌属于头颈鳞癌的一种，多表现为进食呛咳和呼吸窘迫，对人类健康构成严重威胁^[1]。喉癌的治疗手段包括手术、放疗和化疗^[2]。晚期喉癌生存率下降，癌细胞转移会导致严重的健康损害。近年来，肿瘤风险预测评分模型作为一种非侵入性方法，已被证实能够有效预测患者的存活率，并在临床实践中得到逐步推广^[3-4]。因此，创建喉癌预测模型有助于在临床治疗前评估患者的生存率，从而进行精准治疗。

当机体受到刺激后，细胞内铜的积累会导致 Fe-S 簇蛋白的不稳定，这是一种独特细胞死亡类型^[5]。既往临床试验表明，与正常组织相比，各种恶性肿瘤中的铜含量更高，且铜积累与肿瘤的增殖和生长有关^[6]。因此，研究铜死亡在癌症中的作用具有较大的临床应用潜力。长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 在多种肿瘤的发生与进展中扮演着重要角色，并在调控肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭等方面发挥作用^[7]。有研究显示，外泌体 lncRNA *LINC02191* 通过靶向 *miR-204-5p/RAB22A* 轴及调节磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路 (PAM 信号通路) 促进喉鳞癌进展^[8]。本研究应用生物信息学分析喉癌患者的铜死亡相关 lncRNA 及其生物学和预后，探讨其在预测喉癌患者预后中的生物学功能及作用。

1 资料与方法

1.1 铜死亡相关 lncRNA 的数据处理与鉴定

从癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 下载基因表达的 RNA-Seq 数据和喉癌的相应临床和突变数据，其中包含 12 例正常个体和 111 例喉癌患者。根据 TCGA 的基因注释获得 RNA-Seq 数

据，以区分 lncRNA。为了鉴定与铜死亡相关的 lncRNA，使用 limma、dplyr、ggalluvial 和 ggplot2 软件包进行 Pearson 相关性分析，确定铜死亡相关基因表达水平与 lncRNA 表达之间的关系。使用的阈值为 $|r| > 0.4$ 和 $P < 0.001$ 。

1.2 预后铜死亡相关 lncRNA 模型构建

铜死亡相关基因列表来自铜死亡相关研究^[9-11]。基于 1 000 倍交叉验证对显著表达的 lncRNA 进行 Lasso Cox 回归，以识别铜死亡相关的 lncRNA。基于多变量 Cox 回归分析确定最佳预后 lncRNA，然后计算风险评分^[12]。将每个 lncRNA 的表达水平 (Exp 值) 及其对应的回归系数 (β) 相乘，然后将所有乘积项相加，得到综合风险评分，即 风险评分 = $\text{Exp lncRNA1} \times \beta \text{ lncRNA1} + \text{Exp lncRNA2} \times \beta \text{ lncRNA2} + \text{Exp lncRNA3} \times \beta \text{ lncRNA3} + \dots + \text{Exp lncRNA}_n \times \beta \text{ lncRNA}_n$ (n 为样本数)。

1.3 风险评分分组能力评估

根据风险评分的中值将患者分为高、低风险组，使用 pheatmap 包绘制基于风险评分的基因表达热图；采用 Kaplan-Meier 生存分析，使用 Survival 包绘制各组喉癌患者的总生存期 (overall survival, OS)、无进展生存期 (progression-free survival, PFS) 和患者肿瘤分级下生存曲线；使用 Survival 和 ROC 包计算风险曲线的时间依赖性受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下的 1 年、3 年和 5 年面积 (area under the curve, AUC)；使用 R 的 rms 和 pec 包生成一致性指数 (concordance index, C-index) 曲线。

1.4 主成分分析

使用 R 语言中 limma 和 scatterplot3d 软件包进行主成分分析 (principal component analysis, PCA)，由此产生的输出以矩阵形式展示了高风险和低风险群体的空间分布，用于评估模型的准确性。

1.5 肿瘤突变负荷分析

利用 maftools 软件包，通过读取高风险和低风险样本的基因突变文件，对突变频率前 15 个基因可视化，检测两组间的遗传变异。此外，使用 ggpubr、survival 和 survminer 包比较高风险组和低风险组样本之间的肿瘤突变负荷 (tumor mutational burden, TMB) 和存活率。

1.6 免疫相关功能分析

采用 R 语言中 limma、GSVA 包分析喉癌患者免疫相关功能的差异，pheatmap 包用于可视化结果。从肿瘤免疫功能障碍和排除 (tumor immune dysfunction and exclusion, TIDE) 分析网站 (<http://tide.dfci.harvard.edu/>) 探索风险曲线和免疫功能障碍和排斥的关系^[13]。

1.7 喉癌干性指数

通过 UCSC Xena 数据库 (<https://xenabrowser.net/>) 下载 TCGA 泛癌两类干性评分数据 (StemnessScores_DNA meth_20170210.ts 和 StemnessScores_RNAexp_20170127.2.tsv)，使用 limma、ggExtra、ggplot2 软件包进行可视化分析。

1.8 功能富集

下载 MSigDB 数据库中 c2.cp.kegg.v7.5.1.symbols.gmt 和 c5.go.v7.5.1.symbols.gmt 文件作为功能基因集，进行基因本体论 (gene ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集，随机组合次数设为 1 000 次、错误发现率 < 0.05、标准化富集得分 > 1、 $P < 0.05$ 。

1.9 统计分析

采用 R 4.0.3 软件对数据进行分析。通过 ROC 曲线、C 指数和 PCA 曲线评估模型的预测性能，Spearman 相关检验分析基因表达间的相关性，生存曲线比较采用 Kaplan-Meier 法和 Log rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 铜死亡相关 lncRNA 的鉴定与预后模型构建

以 $|r| > 0.4$ 和 $P < 0.001$ 为标准，从 16 773 个 lncRNA 和 19 个铜死亡相关基因中鉴定出 570 个铜死亡相关 lncRNA，两者之间的共表达关系见图 1。单变量 Cox 回归分析筛选出 17 个 lncRNA (图 2-A)，Lasso Cox 回归分析确定与铜死亡相关的 lncRNA

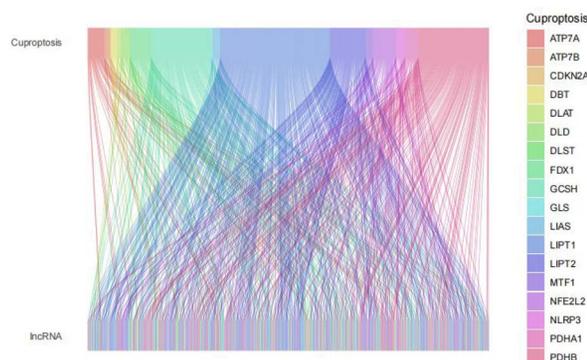


图 1 铜死亡相关基因和喉癌相关 lncRNA 桑基图
Figure 1. Sankey map of genes associated with cuproptosis and lncRNAs associated with laryngeal cancer

(图 2-B)。多变量 Cox 分析确定 5 个 lncRNA 作为独立预后因素，并建立风险评估模型，其风险评分 = $(AL158166.2 \times 4.594 224 454 551 14) + (HOXB-AS3 \times 2.83871554342233) - (AC091729.2 \times 5.560 000 728 450 9) + (AC121764.1 \times 4.888 326 291 011 31) + (MAP3K2-DT \times 2.092 706 823 954 72)$ 。热图显示了 5 个 lncRNA 在不同风险亚组中的相对表达情况：AL158166.2、HOXB-AS3、AC121764.1、MAP3K2-DT 为高风险 lncRNA，而 AC091729.2 为低风险 lncRNA (图 2-C)。同时相关热图还显示了铜死亡相关基因 PDHB、LIPT2、GCSH 与 5 个 lncRNA 较为密切 (图 2-D)。

2.2 不同风险组的临床病理特征分层预后

风险曲线反映了喉癌患者的风险评分与生存状态之间的关系，生存分析结果表明，低风险组患者中位 OS 和 PFS 约为 6 个月，而高风险组患者中位 OS 和 PFS 约为 3 个月 ($P < 0.05$)，高风险组患者的 OS 和 PFS 明显短于低风险组患者 (图 3-A、图 3-B)。进一步分析两组在临床分期方面的差异，结果显示，低风险组患者在不同临床分期下的中位生存期约为 6 个月，高风险组患者的生存可能性仅 2~3 个月 ($P < 0.05$)，不同分级 (1~2 和 3~4 期) 高风险组患者生存期均低于低风险组 (图 3-C、图 3-D)，表明风险评分较高的患者预后较差。

2.3 风险模型的预后能力验证

采用单因素和多因素生存回归分析，探讨喉癌风险模型的独立预后模型。单变量 Cox 回归结果显示，患者性别风险比 (hazard ratio, HR) 为

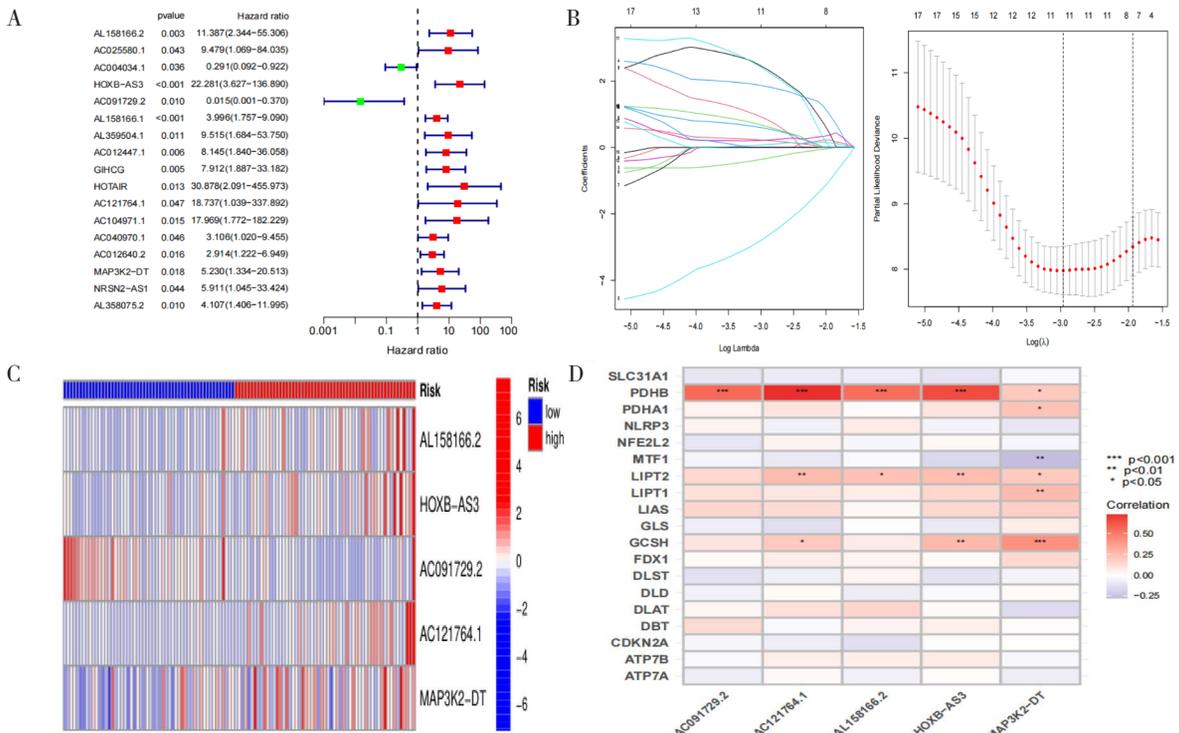


图2 铜死亡相关lncRNA预后模型

Figure 2. Prognosis model of lncRNA associated with cuproptosis

注: A. 单因素Cox森林图; B. LASSO回归筛选lncRNA; C. 风险模型基因高低表达热图; D. 相关性热图。

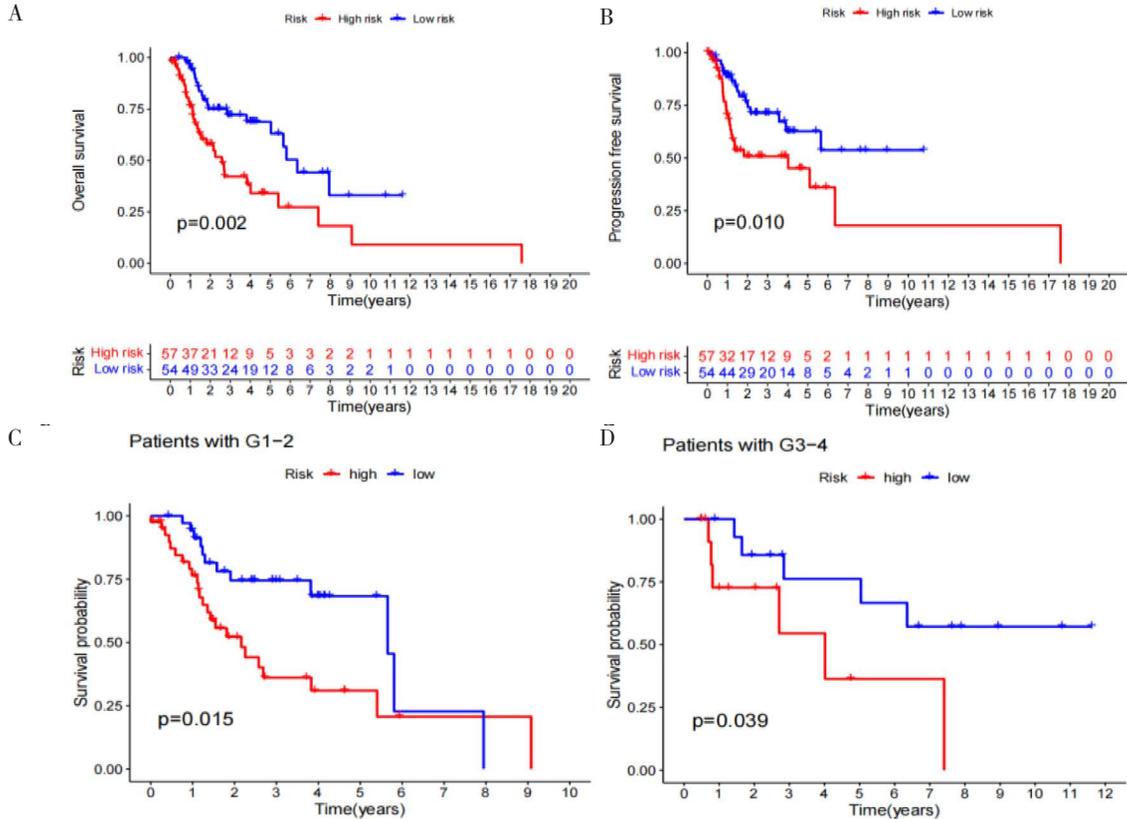


图3 喉癌患者的Kaplan-Meier生存分析

Figure 3. Kaplan-Meier survival analysis of patients with laryngeal cancer

注: A. 高低风险组喉癌患者的OS; B. 高低风险组喉癌患者的PFS; C. 1~2级喉癌患者生存曲线; D. 3~4级喉癌患者生存曲线。

0.292, 与 OS 独立相关 ($P < 0.05$)。多变量 Cox 回归结果显示, 性别 [HR=0.236 (0.097, 0.572), $P < 0.05$] 与 OS 独立相关, 表明风险模型是喉癌患者的独立预后因素 (图 4-A、图 4-B)。采用 ROC 曲线评估风险评分的预测准确性, 在风险模型中, 1 年、3 年和 5 年 OS 分别为 0.809、0.699 和 0.745 (图 4-C), 风险评分的 AUC 为 0.809, 优于年龄 (0.516)、性别 (0.377)、分级 (0.498) 和分期 (0.484) (图 4-D)。该风险模型的 C 指数值高于其他临床特征 (图 4-E), 表明该模型具有良好的预测能力。

2.4 主成分分析

PCA 分析结果表明, 在喉癌患者中, 无论是所有基因 (图 5-A)、铜死亡相关基因 (图 5-B), 还是铜死亡相关 lncRNA (图 5-C), 均未能显著区分不同高低风险患者。相对而言, 基于风险模型的分析揭示了两种风险聚类间重叠较小, 表明模型能够有效区分低风险和高风险患者群体

(图 5-D), 从而验证了该风险模型在构建过程中的可靠性。

2.5 高低风险人群的肿瘤突变负荷及相关预后

使用 maftools 算法观察高风险组和低风险组的突变, 发现对于大多数基因, 高风险组的突变频率高于低风险组 (*TP53*: 低风险, 75%; 高风险: 84%; *TTN*: 低风险, 52%; 高风险, 54%; *CSMD3*: 低风险, 33%; 高风险, 37%), 见图 6-A、图 6-B。此外, 高低风险组之间的 TMB 差异并不显著 ($P=0.93$), 见图 6-C。高突变负荷组和低突变负荷组的存活率无显著差异 ($P=0.21$), 见图 6-D。综合生存分析结合风险评分显示, 四组患者的生存时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 高突变和低风险患者的生存时间最长, 低突变和高风险患者的生存时间较短 (图 6-E)。

2.6 肿瘤干细胞和免疫分析

风险模型仅对基质细胞评分具有正相关作用

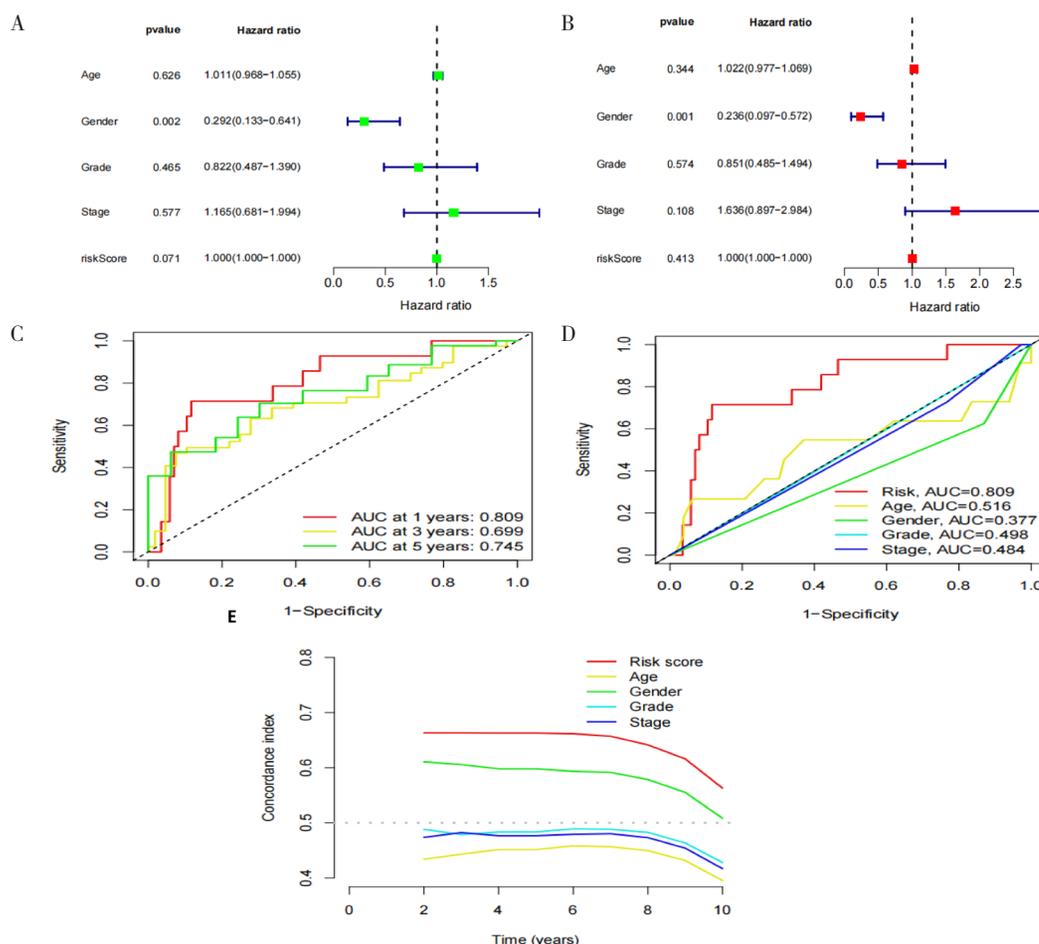


图4 风险模型的预后能力验证

Figure 4. Validation of prognostic proficiency of risk models

注: A. 单变量Cox回归; B. 多变量Cox回归; C. 生存时长ROC曲线; D. 临床特征ROC曲线; E. C指数曲线。

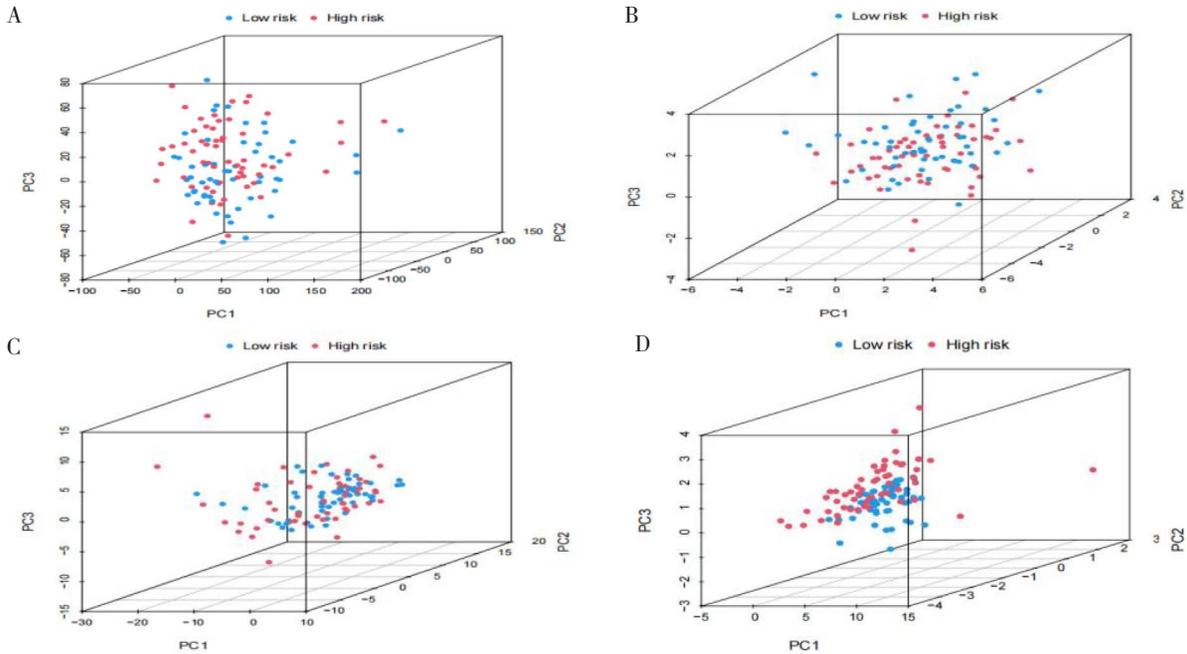


图5 主成分分析结果
Figure 5. Results of PCA

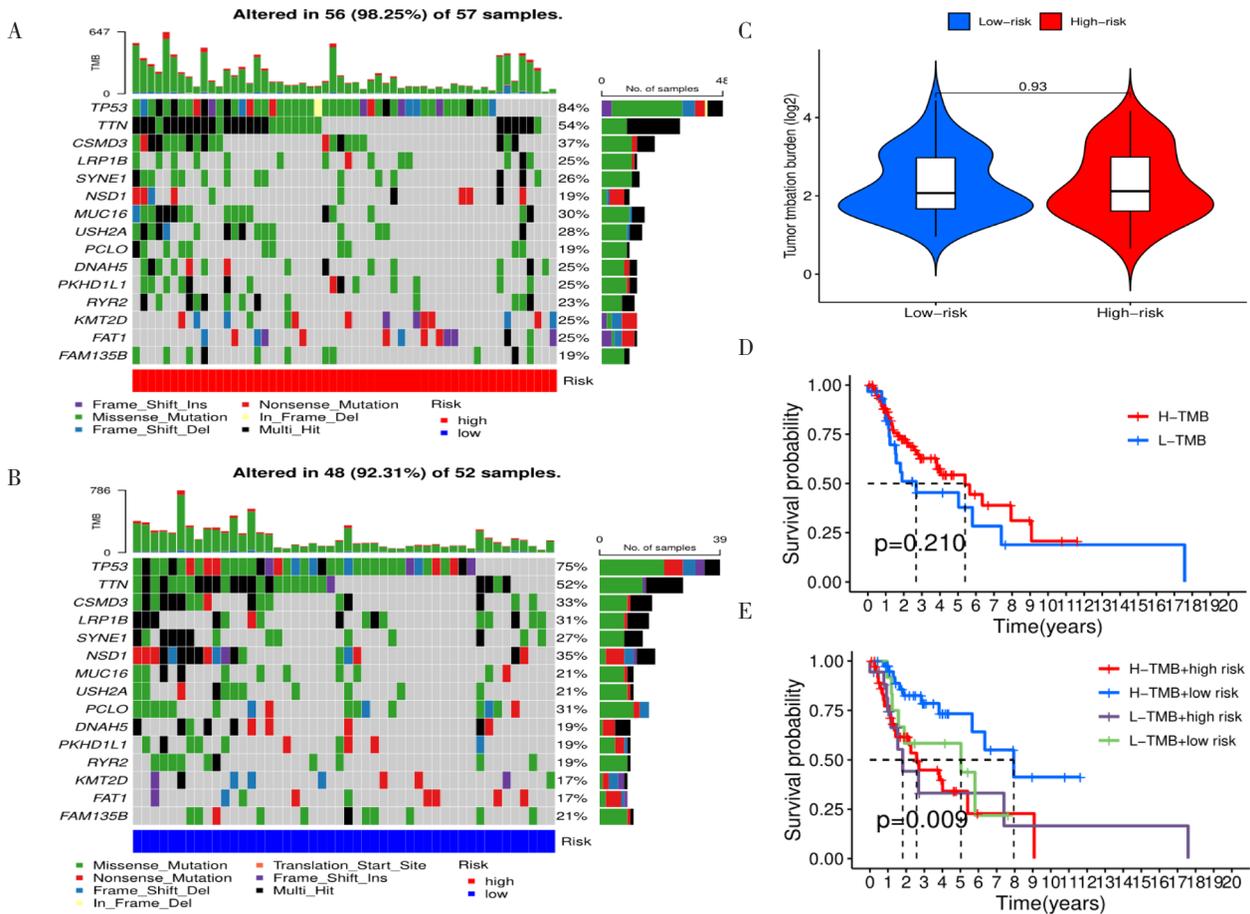


图6 高低风险人群的肿瘤突变负荷及相关预后

Figure 6. TMB and associated outcomes in high – and low–risk populations

注：A、B. 高低风险组突变基因的瀑布图；C. 喉癌中高低风险组的TMB差异；D. 高低TMB生存曲线；E. 高低TMB结合高低风险组生存曲线。

($r=0.24, P=0.013$) (图 7-B), 对免疫细胞评分基因则无 ($r=0.05, P=0.6$) (图 7-A、图 7-C)。TIDE 算法是近年开发的用于确定肿瘤免疫检查点治疗效果的工具^[13]。使用 TIDE 算法进一步研究高风险组和低风险组患者对免疫治疗敏感性的差异, 发现除了 MSI Expr Sig 低风险组的 TIDE 评分与高风险组相比有差异外, 其他免疫指标均

无统计学意义 (图 7-D)。干性指数是评估肿瘤细胞与干细胞相似性的指标, 反映了肿瘤细胞中的干细胞特征, 如自我更新能力和多向分化潜能。通过 UCSC Xena 数据库探索高低风险组的与干细胞相关性, 结果显示, 风险曲线与 RNAss 呈负相关 ($r=-0.21, P=0.025$) (图 7-E), 与 DNAss 无明显相关性 ($P=0.069$) (图 7-F)。

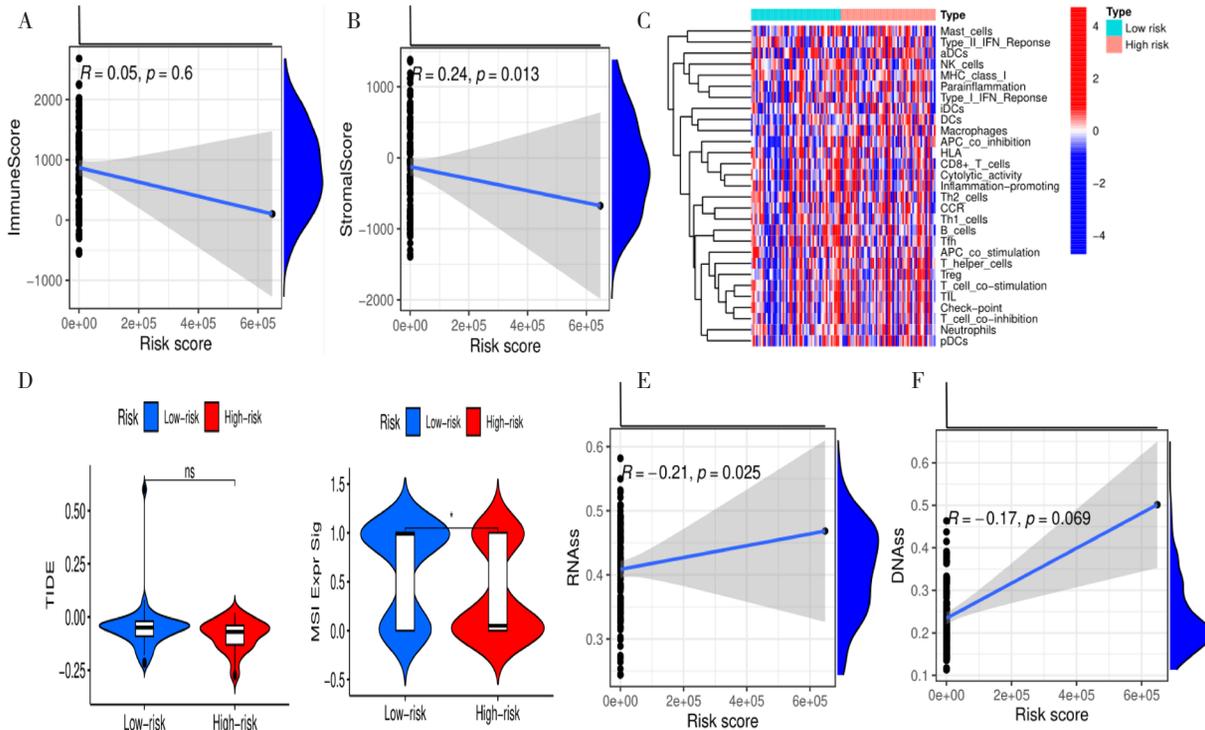


图7 免疫相关功能分析

Figure 7. Analysis of immune-related functions

注: A. 免疫细胞评分; B. 基质细胞评分; C. ssGSEA免疫细胞和功能分析; D. TIDE和MSI Expr Sig算法; E. RNAss; F. DNAss评分。

2.7 功能富集分析

基因集富集分析 (gene set enrichment analysis, GESA) 结果显示, 在高风险组中, GO 富集分析的前五位显著富集项包括适应性免疫应答、骨骼系统发育、外部包膜结构、高尔基体内腔及免疫

球蛋白复合体 (图 8-A)。同时, KEGG 通路富集分析指出, 前五位显著富集的途径包括细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 受体相互作用、刺猬 (Hedgehog) 信号通路、WNT 信号通路、基底细胞瘤、黑素瘤 (图 8-B)。

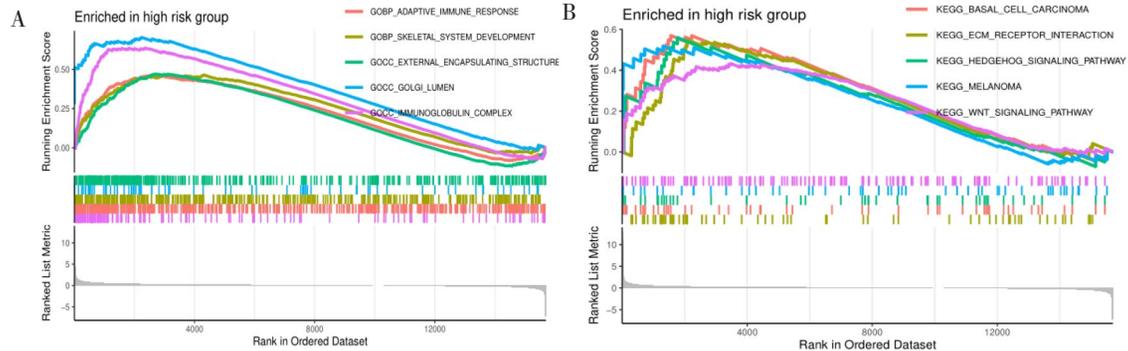


图8 风险曲线在喉癌中功能富集分析

Figure 8. Functional enrichment analysis of risk curves in laryngeal carcinoma

注: A. GO富集; B. KEGG富集。

3 讨论

喉癌作为呼吸道常见恶性肿瘤，过去几年在治疗策略上虽有所进步，但由人类乳头瘤病毒感染率检测方法差异引起的研究间结果不一致性，仍对临床治疗构成挑战^[14]。鉴于此，开发一个精确的喉癌风险评估模型对于患者的预后判断和生存期预测具有重要的临床价值。lncRNA 是一类非蛋白质编码 RNA，通过转录调控等影响肿瘤发生发展^[15]。研究发现，*RASSF8-AS1* 通过靶向 *miR-664b-3p/TLE1* 轴在喉鳞状细胞癌中显示出抑制作用^[16]。*lncRNA-NEAT1* 通过海绵状 *miR-577/miR-1224-5p* 阻断细胞凋亡途径^[17]。这些发现表明 lncRNA 有潜力成为新的喉癌生物标志物和治疗靶点。铜死亡是与线粒体三羧酸循环密切相关的一种新型细胞死亡方式，尽管已有针对铜离子的小分子抗癌药物依来昔洛尔的临床试验，但其治疗效果并不理想^[10,18]。因此，铜死亡与 lncRNA 在喉癌中的相互作用及其调节机制亟待进一步研究。

本研究初筛 17 个预后铜死亡相关 lncRNA。通过多变量 Cox 回归分析，进一步确认了 *ALI58166.2*、*HOXB-AS3*、*AC121764.1*、*MAP3K2-DT* 和 *AC091729.2* 作为构建预后模型的关键 lncRNA。ROC、生存曲线、C-index 分析结果表明，5 种铜死亡相关 lncRNA 的预后模型可准确区分高风险和低风险人群，能可靠地预测喉癌患者的预后。有研究表明，*MAP3K2-DT* 表达与乳腺癌患者中的 *TGFβ1* 表达呈正相关^[19]。而 *HOXB-AS3* 在多种癌症中发挥重要作用，包括缩短头颈鳞癌患者的生存期，并通过 *miR-378a-3p* 在卵巢癌中上调细胞外酸化率，促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移，以及通过与 *DNMT1* 的结合影响肝癌细胞的增殖和凋亡^[20-22]。

肿瘤干细胞被广泛认为是导致肿瘤复发的关键因素，而肿瘤干性指数的开发旨在精确识别并量化肿瘤中具有此类干细胞特性的细胞群，为癌症干细胞的检测与监控提供了一种有效的量化工具。Zhang 等研究发现，与亲本细胞相比，喉癌干细胞样细胞在小鼠体内具有更强的肿瘤形成能力和化疗抵抗性^[23]。GSEA 通路分析表明，铜死亡相关的 lncRNA 可能与 WNT 信号传导途径的发展有关。Tang 等报道了 *DGCR5* 通过激活人喉癌细胞中的 WNT 信号通路，促使 *miR-506* 形成海绵

状结构，诱导肿瘤干细胞样特性^[24]，与本研究所得干性指数相符。但目前仍缺乏铜死亡与喉癌干细胞相关的基础研究，未来或可以此为研究方向。

有研究表明，喉癌中肿瘤-宿主边界处的基质肿瘤浸润淋巴细胞与免疫系统激活相关基因的表达和预后显著相关^[25]。然而，在本研究风险模型中，高低风险曲线与免疫细胞及其功能之间未发现显著关联。TMB 作为免疫检查点阻断治疗的预测生物标志物，在临床上已被证实在耐辐射头颈鳞癌组中较对照组更高，提示免疫治疗可能是更合适的治疗选择^[26-27]。在高风险患者中，*TP53* 和 *TTN* 的表达水平上升，其中 *TP53* 是多种癌症中常见的突变基因，影响多种癌症的发展及患者生存率，而 *TTN* 的参与则与多种癌症的发展相关，*TTN-AS1* 的过表达与多种癌症的不良预后相关^[28-29]。这表明 *TP53* 和 *TTN* 可能成为喉癌免疫治疗的新靶点。lncRNA 与免疫相关功能之间的确切关系尚未完全阐明，未来应评估喉癌患者中免疫细胞浸润的预后价值，并进一步探讨免疫细胞在铜死亡介导的喉癌患者靶向治疗中的作用。本研究存在一些局限性：首先，研究结果基于公共生物数据库，缺乏临床样本的直接验证；其次，对于预后模型中的免疫作用及其机制仍需深入研究，这将是未来研究的重点。

综上，本研究中为喉癌构建了铜死亡相关的 lncRNA 模型，并分析了风险评分与 TMB、免疫治疗和肿瘤干性指数之间的关联，从而为喉癌患者的预后预测和临床治疗提供参考。

参考文献

- 1 Li MM, Zhao S, Eskander A, et al. Stage migration and survival trends in laryngeal cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(12): 7300-7309. DOI: 10.1245/s10434-021-10318-1.
- 2 Han J, Sumer BD. The changing demographics and treatment of larynx cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(12): 6927-6928. DOI: 10.1245/s10434-021-10657-z.
- 3 Liu J, Lu Y, Dai Y, et al. A comprehensive analysis and validation of cuproptosis-associated genes across cancers: overall survival, the tumor microenvironment, stemness scores, and drug sensitivity[J]. Front Genet, 2022, 13: 939956. DOI: 10.3389/fgene.2022.939956.
- 4 Chamorro Petronacci CM, García García A, Padín Iruegas

- E, et al. Identification of prognosis associated microRNAs in HNSCC subtypes based on TCGA dataset[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(10): 535. DOI: [10.3390/medicina56100535](https://doi.org/10.3390/medicina56100535).
- 5 Tang D, Chen X, Kroemer G. Cuproptosis: a copper-triggered modality of mitochondrial cell death[J]. *Cell Res*, 2022, 32(5): 417–418. DOI: [10.1038/s41422-022-00653-7](https://doi.org/10.1038/s41422-022-00653-7).
- 6 Oliveri V. Selective targeting of cancer cells by copper ionophores: an overview[J]. *Front Mol Biosci*, 2022, 9: 841814. DOI: [10.3389/fmolb.2022.841814](https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.841814).
- 7 Bridges MC, Daulagala AC, Kourtidis A. LNCcation: lncRNA localization and function[J]. *J Cell Biol*, 2021, 220(2): e202009045. DOI: [10.1083/jcb.202009045](https://doi.org/10.1083/jcb.202009045).
- 8 Kang Z, Zhang C, Huangfu H. Exosomal lncRNA LINC02191 promotes laryngeal squamous cell carcinoma progression by targeting miR-204-5p/RAB22A axis and regulating PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. *Biochem Genet*, 2023. DOI: [10.1007/s10528-023-10541-3](https://doi.org/10.1007/s10528-023-10541-3).
- 9 Polishchuk EV, Merolla A, Lichtmanegger J, et al. Activation of autophagy, observed in liver tissues from patients with Wilson disease and from ATP7B-deficient animals, protects hepatocytes from copper-induced apoptosis[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(4): 1173–1189. DOI: [10.1053/j.gastro.2018.11.032](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.032).
- 10 Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. *Science*, 2022, 375(6586): 1254–1261. DOI: [10.1126/science.abf0529](https://doi.org/10.1126/science.abf0529).
- 11 Dong J, Wang X, Xu C, et al. Inhibiting NLRP3 inflammasome activation prevents copper-induced neuropathology in a murine model of Wilson's disease[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(1): 87. DOI: [10.1038/s41419-021-03397-1](https://doi.org/10.1038/s41419-021-03397-1).
- 12 Wang F, Lin H, Su Q, et al. Cuproptosis-related lncRNA predict prognosis and immune response of lung adenocarcinoma[J]. *World J Surg Oncol*, 2022, 20(1): 275. DOI: [10.1186/s12957-022-02727-7](https://doi.org/10.1186/s12957-022-02727-7).
- 13 Jiang P, Gu S, Pan D, et al. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response[J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1550–1558. DOI: [10.1038/s41591-018-0136-1](https://doi.org/10.1038/s41591-018-0136-1).
- 14 Steuer CE, El-Deiry M, Parks JR, et al. An update on larynx cancer[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 31–50. DOI: [10.3322/caac.21386](https://doi.org/10.3322/caac.21386).
- 15 Peng WX, Koirala P, Mo YY. LncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer[J]. *Oncogene*, 2017, 36(41): 5661–5667. DOI: [10.1038/onc.2017.184](https://doi.org/10.1038/onc.2017.184).
- 16 Liu T, Meng W, Cao H, et al. lncRNA RASSF8-AS1 suppresses the progression of laryngeal squamous cell carcinoma via targeting the miR-664b-3p/TLE1 axis[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(5): 2031–2044. DOI: [10.3892/or.2020.7771](https://doi.org/10.3892/or.2020.7771).
- 17 Zhao D, Hou Y. Long non-coding RNA nuclear-enriched abundant transcript 1 (lncRNA NEAT1) upregulates Cyclin T2 (CCNT2) in laryngeal papilloma through sponging miR-577/miR-1224-5p and blocking cell apoptosis[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 1828–1837. DOI: [10.1080/21655979.2021.2017653](https://doi.org/10.1080/21655979.2021.2017653).
- 18 Zheng P, Zhou C, Lu L, et al. Elesclomol: a copper ionophore targeting mitochondrial metabolism for cancer therapy[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 271. DOI: [10.1186/s13046-022-02485-0](https://doi.org/10.1186/s13046-022-02485-0).
- 19 Vishnubalaji R, Alajez NM. Epigenetic regulation of triple negative breast cancer (TNBC) by TGF- β signaling[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 15410. DOI: [10.1038/s41598-021-94514-9](https://doi.org/10.1038/s41598-021-94514-9).
- 20 Jiang W, Song Y, Zhong Z, et al. Ferroptosis-related long non-coding RNA signature contributes to the prediction of prognosis outcomes in head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 785839. DOI: [10.3389/fgene.2021.785839](https://doi.org/10.3389/fgene.2021.785839).
- 21 Xu S, Jia G, Zhang H, et al. LncRNA HOXB-AS3 promotes growth, invasion and migration of epithelial ovarian cancer by altering glycolysis[J]. *Life Sci*, 2021, 264: 118636. DOI: [10.1016/j.lfs.2020.118636](https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118636).
- 22 Zhang XM, Chen H, Zhou B, et al. lncRNA HOXB-AS3 promotes hepatoma by inhibiting p53 expression[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(20): 6784–6792. DOI: [10.26355/eurrev_201810_16145](https://doi.org/10.26355/eurrev_201810_16145).
- 23 Zhang D, Tang D, Liu PT, et al. Isolation of tumor stem-like cells from primary laryngeal squamous cell carcinoma cells (FD-LS-6)[J]. *Hum Cell*, 2024, 37(1): 323–336. DOI: [10.1007/s13577-023-00984-6](https://doi.org/10.1007/s13577-023-00984-6).
- 24 Tang T, Shan G. DGC5 promotes cancer stem cell-like properties of radioresistant laryngeal carcinoma cells by

- sponging miR-506 via Wnt pathway[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(10): 18423–18431. DOI: [10.1002/jcp.28478](https://doi.org/10.1002/jcp.28478).
- 25 Tagliabue M, Maffini F, Fumagalli C, et al. A role for the immune system in advanced laryngeal cancer[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 18327. DOI: [10.1038/s41598-020-73747-0](https://doi.org/10.1038/s41598-020-73747-0).
- 26 Fusco MJ, West HJ, Walko CM. Tumor mutation burden and cancer treatment[J]. *JAMA Oncol*, 2021, 7(2): 316. DOI: [10.1001/jamaoncol.2020.6371](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.6371).
- 27 Sheth S, Farquhar DR, Schrank TP, et al. Correlation of alterations in the KEAP1/CUL3/NFE2L2 pathway with radiation failure in larynx squamous cell carcinoma[J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021, 6(4): 699–707. DOI: [10.1002/liv.2.588](https://doi.org/10.1002/liv.2.588).
- 28 Olivier M, Hollstein M, Hainaut P. TP53 mutations in human cancers: origins, consequences, and clinical use[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2010, 2(1): a001008. DOI: [10.1101/cshperspect.a001008](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a001008).
- 29 Zheng QX, Wang J, Gu XY, et al. TTN-AS1 as a potential diagnostic and prognostic biomarker for multiple cancers[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 135: 111169. DOI: [10.1016/j.biopha.2020.111169](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111169).

收稿日期: 2024 年 03 月 09 日 修回日期: 2024 年 04 月 06 日
本文编辑: 王雅馨 黄 笛

引用本文: 李淑桢, 笱雨欣. 铜死亡相关长链非编码RNA预测喉癌的预后和调控机制[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(4): 266–275. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403046](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403046).

Li SZ, Zan YX. Prognosis prediction and regulatory mechanism of cuproptosis-associated long non-coding RNA in laryngeal cancer[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(4): 266–275. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403046](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403046).