

DOI:10.13232/j.cnki.jnju.2026.01.003

## 基底膜相关 lncRNA 模型对预测口腔鳞状细胞癌 预后的提升

朱荧荧<sup>1</sup>, 蒋发琴<sup>1</sup>, 梁磊磊<sup>2</sup>, 尹 伟<sup>1\*</sup>

(1. 东部战区总医院秦淮医疗区口腔科, 南京, 210000; 2. 浙江省肿瘤医院妇瘤科, 杭州, 310022)

**摘要:** 口腔鳞状细胞癌(Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC)是最常见的口腔恶性肿瘤, 远处转移导致患者预后不佳。基底膜和 lncRNA 对 OSCC 的转移有重要影响, 但相关研究尚有限。通过 WGCNA、差异分析和多种机器学习筛选了关键基底膜基因, 共表达分析筛选出与之相关的 lncRNA, 进一步运用单因素 Cox 回归分析, LASSO 分析和多因素 Cox 回归分析进行了 lncRNA 的筛选和风险模型的构建。该模型可以准确、稳定地预测 OSCC 患者的预后, 高风险组的预后较低风险组的更差。不同风险组之间的生物学功能主要区别在 ECM 受体相互作用。此外, 高风险组与低风险组的免疫微环境显著不同。高风险组对 5-氟尿嘧啶、顺铂、奥沙利铂和他莫昔芬的药物敏感性更高, 低风险组则对达托利司和星形孢菌素的药物敏感性更高。综上, 基底膜相关 lncRNA 模型是预测 OSCC 患者预后的重要生物标志物, 可对临床治疗提供指导意义。

**关键词:** 口腔鳞状细胞癌, 基底膜, lncRNA, 预后, 免疫微环境

中图分类号: R739.8

文献标志码: A

## The improvement for the prediction of the prognosis of oral squamous cell carcinoma with the basement membrane-related lncRNA model

Zhu Yingying<sup>1</sup>, Jiang Faqin<sup>1</sup>, Liang Leilei<sup>2</sup>, Yin Wei<sup>1\*</sup>

(1. Department of Stomatology, Qinhuai Medical District, Eastern Theater General Hospital, Nanjing, 21000, China;

2. Department of Gynecologic Oncology, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou, 310022, China)

**Abstract:** Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is the most common malignant tumor of the oral cavity, with distant metastasis leading to poor prognosis in patients. The basement membrane and lncRNAs have a significant impact on OSCC metastasis, but related research remains limited. This study employed WGCNA, differential expression analysis, and various machine learning methods to screen for key basement membrane-related genes, followed by co-expression analysis to identify associated lncRNAs. Subsequently, univariate Cox, LASSO, and multivariate Cox regression analysis were used to select lncRNAs and construct a prognostic risk model. The model can accurately and reliably predict the prognosis of OSCC patients, with the high-risk group showing significantly worse outcomes than the low-risk group. Functional differences between risk groups were primarily enriched in ECM-receptor interaction. Moreover, the immune microenvironment differs significantly between high- and low-risk groups. The high-risk group shows higher sensitivity to 5-fluorouracil, cisplatin, oxaliplatin, and tamoxifen, while the low-risk group is more sensitive to dactolisib and staurosporine. In summary, the basement membrane-related lncRNA model is a valuable biomarker for predicting prognosis in OSCC patients and has important implications for guiding clinical treatment.

基金项目: 国家自然科学基金(82403951)

收稿日期: 2025-08-19

\* 通信联系人, E-mail: ywmyt137151@163.com

**Keywords:** oral squamous cell carcinoma, basement membrane, lncRNA, prognosis, immune microenvironment

口腔鳞状细胞癌(Oral Squamous Cell Carcinoma, OSCC)占有口腔恶性肿瘤的90%以上<sup>[1]</sup>,患者的预后较差,五年生存率约为50%,主要原因是区域复发和远处转移<sup>[2]</sup>。目前OSCC的主要治疗方式是手术治疗,有时可联合放疗和化疗。此外,OSCC是一种异质性较强的癌症类型,不同的临床和病理分期预后不同<sup>[3]</sup>,因此,迫切需要寻找可以准确预测OSCC预后的生物标志物,进一步为OSCC患者提供更有前景的治疗靶点。

基底膜(Basement Membrane, BM)是一种特殊的细胞外基质,主要由IV型胶原、层粘连蛋白和纤连蛋白构成,是影响癌症转移的主要因素之一<sup>[4]</sup>。BM作为物理屏障不仅可以阻止癌细胞侵入周围基质组织,还可以阻碍癌细胞侵入或流出血管和淋巴管,这一过程与绝大多数癌症致死事件密切相关<sup>[5]</sup>。鉴于基底膜在癌症发生发展中发挥的重要作用,有必要在OSCC患者中对BM相关基因(BM-Related Genes, BMRG)进行系统性的分析,从而揭示OSCC的潜在作用机制。

通常来说,lncRNA是一种超过200个碱基且不能编码蛋白的非编码RNA,保守性较差。近期研究表明,lncRNA可以充当致癌或抑癌因子影响癌症的增殖、转移、干性、细胞周期、凋亡和耐药性等<sup>[6]</sup>。有研究表明,lncRNA与基底膜密切相关<sup>[7]</sup>。目前,已有研究构建出稳定预测透明细胞肾细胞癌<sup>[8]</sup>、膀胱癌<sup>[9]</sup>和肝细胞肝癌<sup>[10]</sup>患者预后的基底膜相关lncRNA模型,然而仍缺乏准确预测OSCC患者预后的基底膜相关lncRNA模型。

本研究基于基底膜基因构建了基底膜相关lncRNA模型,可以准确预测OSCC患者的预后。此外,该模型还可以用于指导OSCC患者的临床用药。

## 1 材料和方法

**1.1 数据下载** 从TCGA数据库下载了OSCC患者的RNA-seq数据和临床预后数据。222个BMRG从先前的研究获取<sup>[11]</sup>。数据进行分析时剔除了缺失的病例数据。

**1.2 核心BMRG的筛选** 首先运用WGCNA和差异分析对222个BMRG进行筛选,获得关键模块基因中的差异表达基因(Differentially Expressed Genes, DEGs)。进一步对DEGs运用三种机器学习算法(LASSO、随机森林和SVM-REF)进行过滤,最终获得核心BMRG。

**1.3 基底膜相关lncRNA模型的构建和验证** 利用Spearson法筛选BMRG相关的lncRNA(筛选标准:相关系数大于0.4,  $p < 0.05$ )。将总队列为开发队列和验证队列(比例为1:1)。在开发队列中,依次使用单因素Cox回归分析、LASSO分析和多因素Cox回归分析筛选具有预后价值的lncRNA,并根据多因素Cox回归分析结果构建BMRlncM。使用Kaplan-Meier法来评估BMRlncM的预后价值。

**1.4 免疫细胞浸润水平和药物敏感性分析** 基于基因组表达数据,使用CIBERSORT来评估22种免疫细胞的浸润水平,使用oncoPredict包来评估OSCC患者对化疗药物的敏感性。

**1.5 统计学方法** 所有生物信息学分析在R语言(v4.3.3)中进行。相关性分析运用Spearson法。正态分布的数据使用T检验,非正态分布的数据使用Wilcoxon秩和检验。 $p < 0.05$ 代表结果具有统计学意义。

## 2 结果

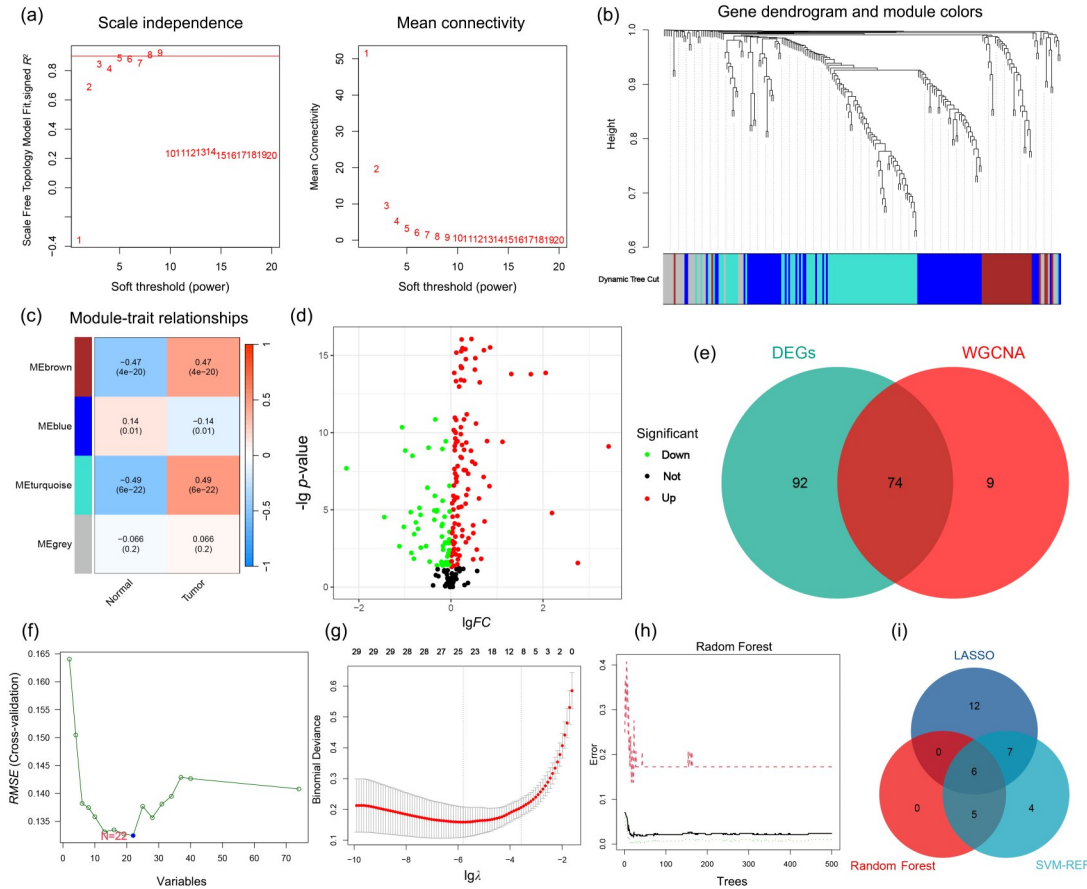
**2.1 关键BMRG的筛选** 首先在TCGA-OSCC队列中对222个BMRG进行WGCNA分析,其中,无标度拓扑模型拟合设置为0.9,软阈值设置为5,模块内基因至少为25个(图1a和图1b),最终,获得了四个模块,其中turquoise块的相关性最高,为0.49(图1c)。同时,对222个BMRG进行差异分析,最终获得166个DEGs,其中,110个为上调基因,56个为下调基因(图1d)。然后,对WGCNA和差异分析结果进行交集,共获得74个核心BMRG(图1e)。紧接着,对74个核心BMRG使用SVM-REF(图1f)、LASSO(图1g)和随机森林分析(图1h)进行进一步过滤。最终,根据三种

机器学习算法,获得六个关键 BMRG 用于进一步分析(图 1i).

**2.2 BMRLncM 的构建与验证** 首先,通过共表达分析,筛选与六个核心 BMRG 表达相关的 lnc-RNA,共 576 个(图 2a).在开发队列中依次使用单因素 Cox 回归分析(图 2b)、LASSO 分析(图 2c)和多因素 Cox 回归分析对 lncRNA 进行筛选和过滤,最终获得六个核心 lncRNA.此外,进一步分析核心 BMRG 和核心 lncRNA 的表达相关性并使用热图展示(图 2d).基于核心 lncRNA 构建了风险评分 BMRLncM,并且在开发队列、验证队列和总队列中验证 BMRLncM 的预后价值.结果表明,高 BMRLncM 组(High BMRLncM

Group, HBG)比低 BMRLncM 组(Low BMRLncM Group, LBG)的总生存期更短(图 2e~g).

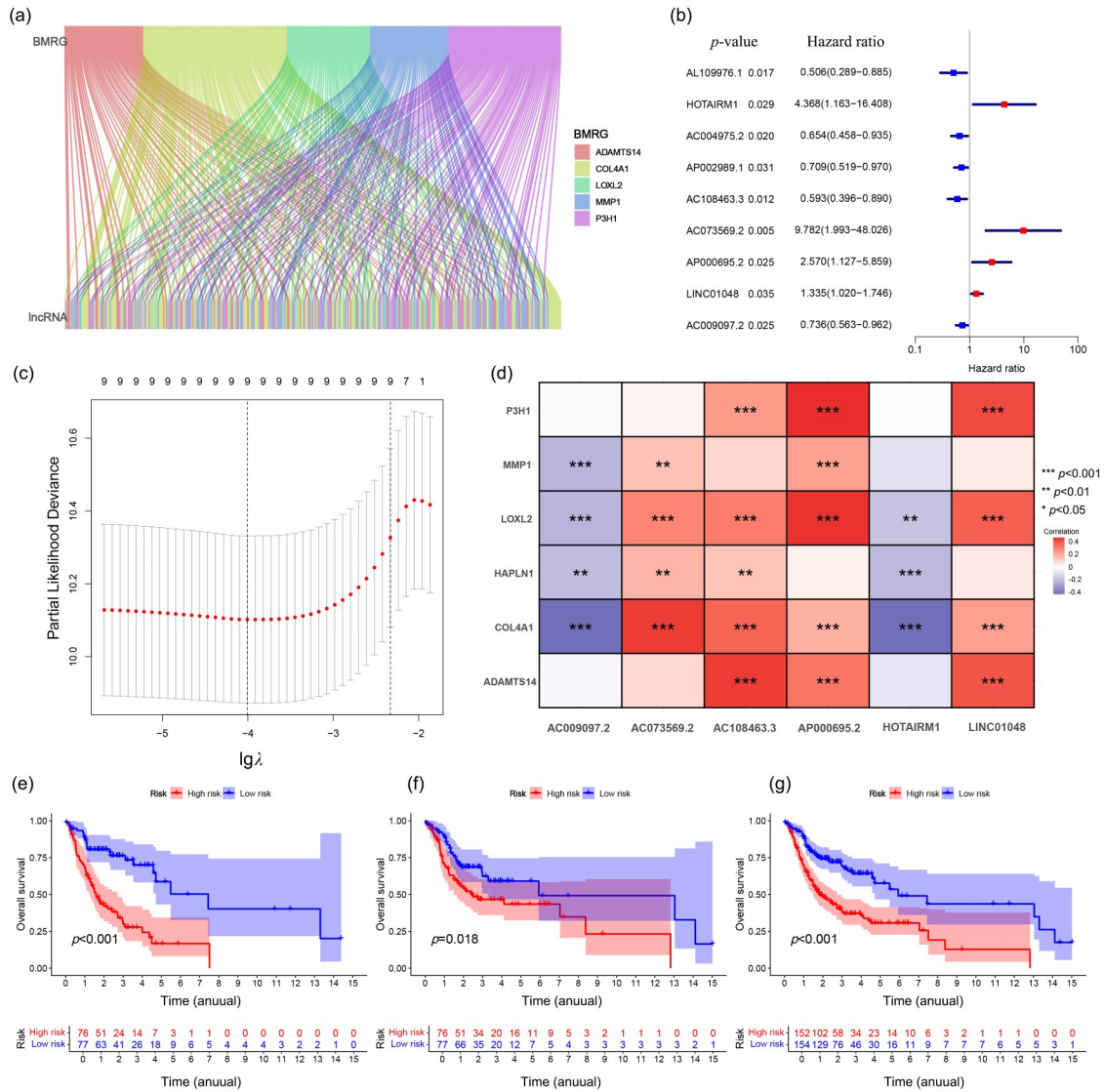
更深入地探索 BMRLncM 在 OSCC 患者治疗中的临床相关性和预后价值.首先,发现不同风险组中年龄、性别和肿瘤分期的分布没有显著差异(图 3a).此外,在不同亚组中进一步探索了 BMRLncM 在 OSCC 患者治疗中的预后价值.结果表明,HBG 在不同年龄、性别和肿瘤分期亚组中均比 LBG 的 OS 短(图 3b~d).最后,分析了开发队列和验证队列的临床病理特征是否存在分布差异.结果表明,开发队列和验证队列的临床病理特征分布没有统计学差异,如表 1 所示,表中的百分数表示当前队列占当前总队列的百分数.



(a) Scale independence and average connectivity of WGCNA, (b) cluster dendrogram of module genes from WGCNA, (c) heatmap of correlations between modules and clinical features, (d) volcano plot of differential analysis for BMRGs, (e) overlapping genes between key module genes from WGCNA and DEGs, (f) SVM-RFE, (g) LASSO algorithm, (h) random forest algorithm for joint screening of core BMRGs, (i) common genes identified by the three machine learning methods, defined as key BMRGs

图 1 筛选核心 BMRG

Fig. 1 Screening of core BMRGs



(a) Association network diagram between core BMRGs and lncRNA, (b) univariate cox regression analysis of lncRNA, (c) Lasso analysis of prognostic lncRNA, (d) association heatmap between core BMRGs and core lncRNA, (e~f) Kaplan-Meier survival analysis of different BMRlncM groups in the development cohort, validation cohort, and overall cohort

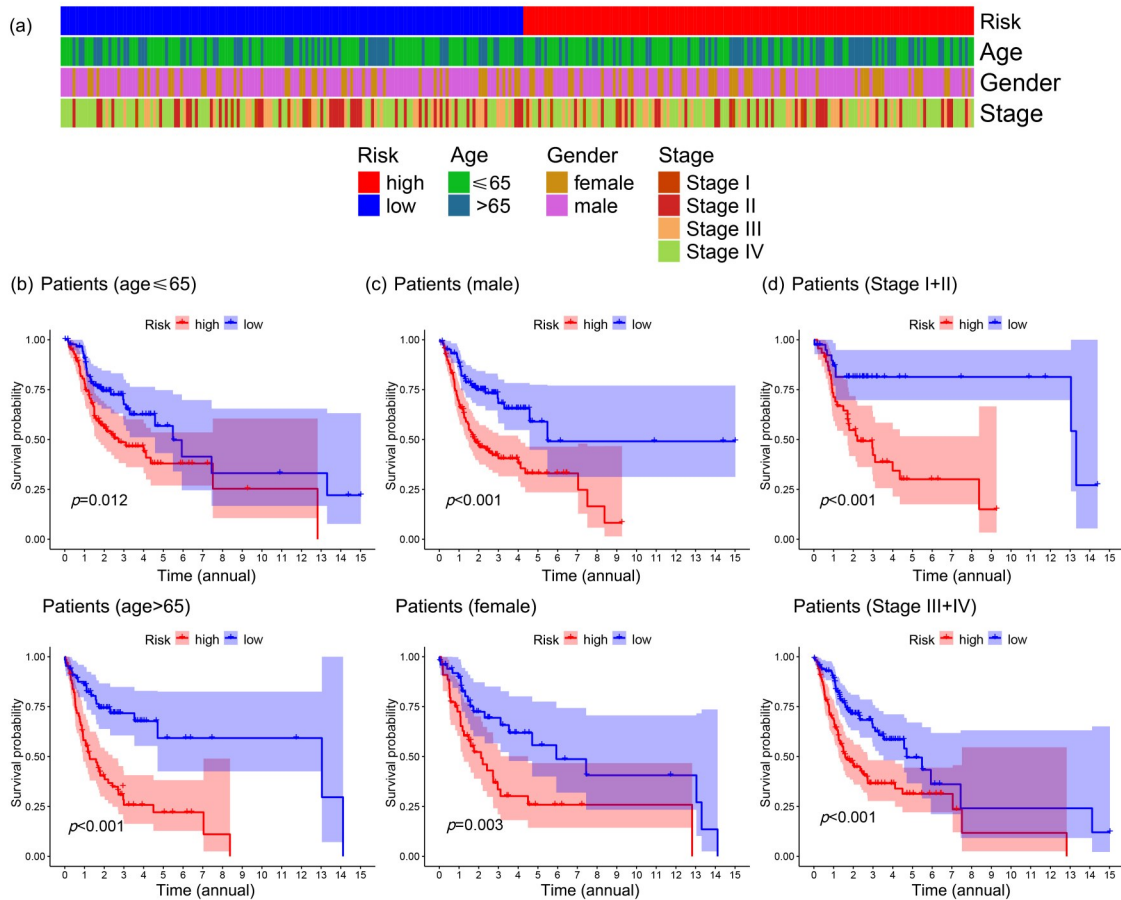
图2 核心lncRNA的筛选

Fig. 2 Screening of Core lncRNA

**2.3 列线图的构建** 为了开发更便于临床预测的工具,将年龄、性别和肿瘤分期等常见临床病理参数与BMRLncM相结合,构建列线图(图4a). ROC曲线在预测一年、三年和五年生存率方面表现出良好的准确性和稳健性(图4b). 此外,决策树曲线表明了列线图相较于单一的临床病理参数以及BMRLncM,更能准确地预测OSCC患者的预后(图4c). 最后,校准曲线表明,列线图在预测

OSCC患者预后时表现出很强的稳定性(图4d).

**2.4 GO分析和KEGG分析** 为了探索HBG组和LBG组之间的生物学功能差异,对两组之间的DEGs进行了GO分析和KEGG分析(如图5所示). GO分析结果表明,两组之间的BP差异集中在硫酸乙酰肝素蛋白多糖代谢过程(Heparan Sulfate Proteoglycan Metabolic Process)、B细胞增殖的负向调节(Negative Regulation of B Cell Prolif-



(a) Distribution of clinicopathological characteristics in different risk groups, (b~d) Kaplan-Meier survival curves for HBG and LBG populations stratified by different clinicopathological indicators (gender, age, and tumor stage)

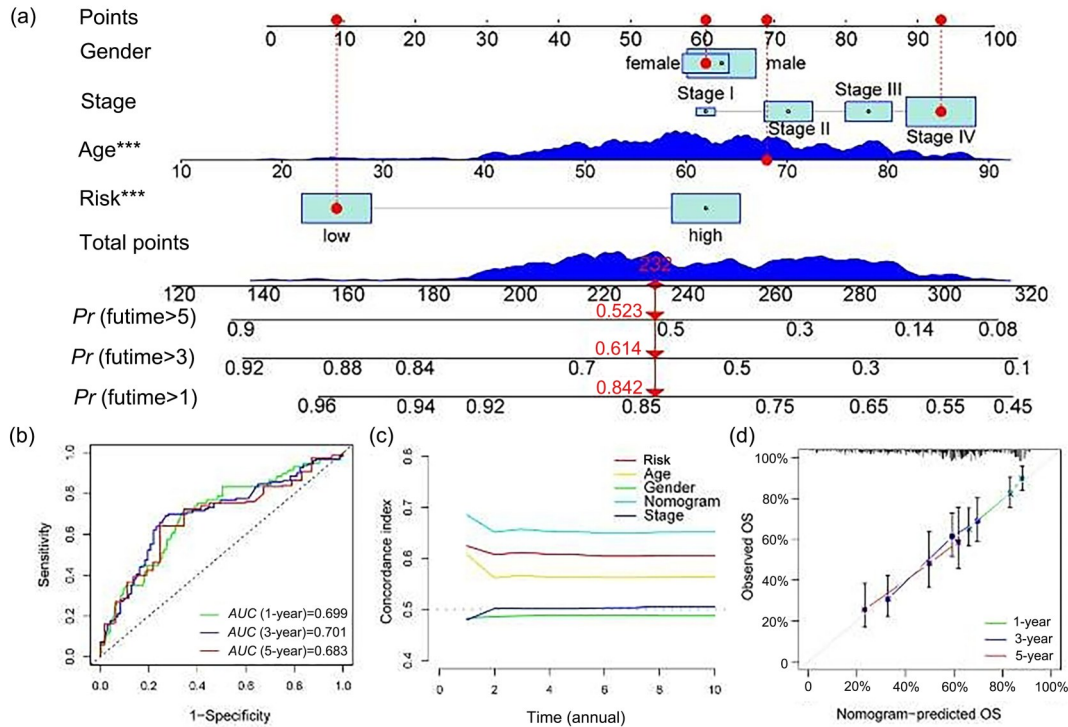
图 3 BMRLncM 与临床病理特征的相关性

Fig. 3 Correlation of BMRLncM with clinicopathological features

表 1 总队列、开发队列和验证队列的临床病理学特征

Table 1 Clinicopathological characteristics of the overall cohort, development cohort, and validation cohort

协变量	类型	总队列	开发队列	验证队列	$p$
年龄	$\leq 65$	184 (60.13%)	93 (60.78%)	91 (59.48%)	0.9071
	$>65$	122 (39.87%)	60 (39.22%)	62 (40.52%)	
性别	男性	95 (31.05%)	48 (31.37%)	47 (30.72%)	1
	女性	211 (68.95%)	105 (68.63%)	106 (69.28%)	
肿瘤分期	I	11 (3.59%)	3 (1.96%)	8 (5.23%)	0.1668
	II	75 (24.51%)	32 (20.92%)	43 (28.10%)	
	III	68 (22.22%)	36 (23.53%)	32 (20.92%)	
	IV	152 (49.67%)	82 (53.59%)	70 (45.75%)	
肿瘤分级	G1	45 (14.71%)	22 (14.38%)	23 (15.03%)	0.9812
	G2	192 (62.75%)	95 (62.09%)	97 (63.40%)	
	G3	67 (21.90%)	35 (22.88%)	32 (20.92%)	
	G4	2 (0.65%)	1 (0.65%)	1 (0.65%)	



(a) Nomogram incorporating the BMRLncM, age, gender, and tumor stage, (b) ROC curve of the nomogram, (c) decision curves of the BMRLncM, age, gender, tumor stage, and the nomogram, (d) calibration curve of the nomogram

图4 BMRLncM 和列线图的评估

Fig. 4 Evaluation of BMRLncM and the nomogram

eration) 和细胞对固醇的反应 (Cellular Response to Sterol) 等; 两组之间的 CC 差异集中在免疫球蛋白复合物 (Immunoglobulin Complex)、IgG 免疫球蛋白复合物 (IgG Immunoglobulin Complex)、含胶原的细胞外基质 (Collagen-Containing Extracellular Matrix) 等; 两组之间的 MF 差异集中在细胞外基质结构成分 (Extracellular Matrix Structural Constituent)、芳基硫酸酯酶活性 (Arylsulfatase Activity)、硫酸乙酰肝素磺基转移酶活性 (Heparan Sulfate Sulfotransferase Activity) 等 (图 6a 和图 6b)。KEGG 分析结果表明, 两组之间的信号通路差异集中在细胞外基质受体相互作用 (ECM-Receptor Interaction) 等。

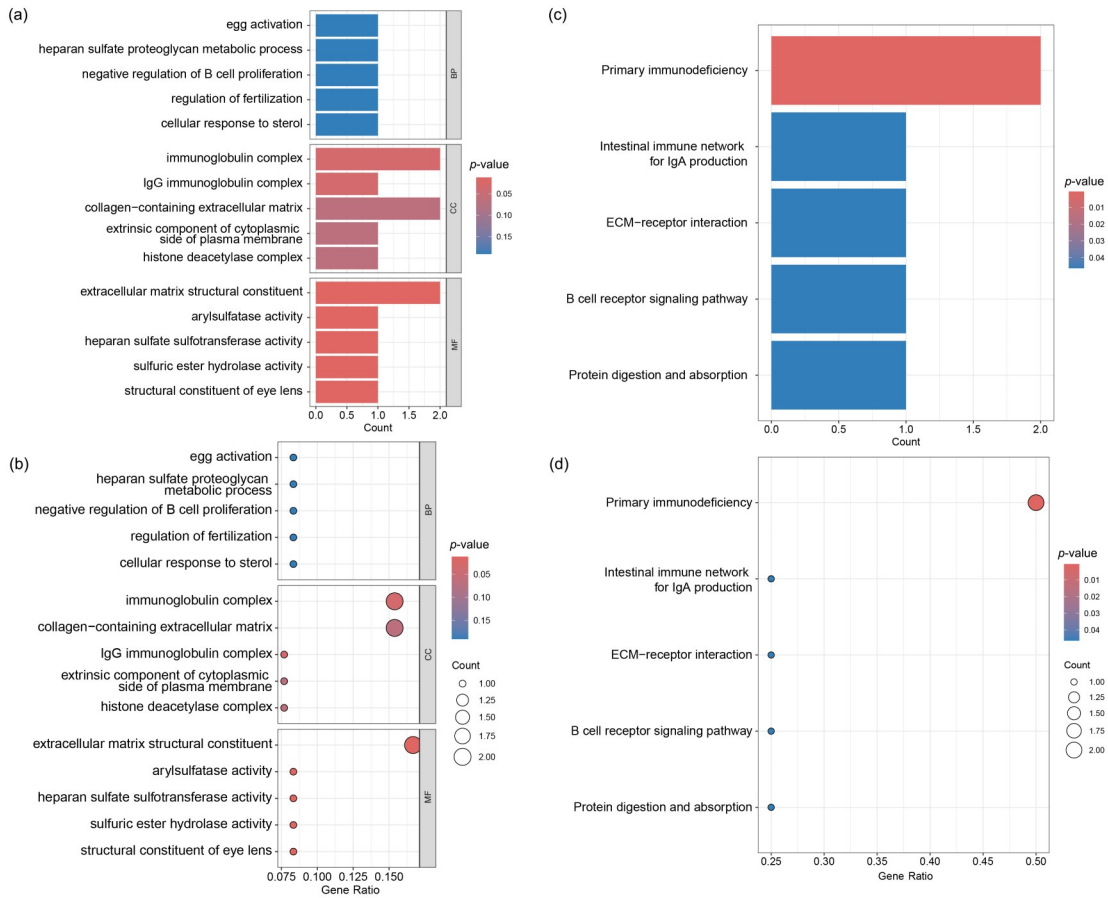
### 2.5 BMRLncM 对 OSCC 患者肿瘤微环境的区分

首先使用 CIBERSORT 算法估算 OSCC 患者组织样本中 22 种免疫细胞浸润水平, 并使用堆积百分比柱状图显示了 HBG 和 LBG 中的免疫细胞分布情况 (图 5a)。具体地, 在 HBG 中静息型 CD4 记忆性 T 细胞 (T Cells CD4 Memory Resting)、静

息型自然杀伤细胞 (NK Cells Resting)、M0 型巨噬细胞 (Macrophages M0)、激活型肥大细胞 (Mast Cells Activated) 和嗜酸性粒细胞 (Eosinophils) 的水平显著高于 LBG, 而未成熟 B 细胞 (B Cells Naïve)、浆细胞 (Plasma Cells)、CD8 型 T 细胞 (T Cells CD8)、激活型 CD4 记忆性 T 细胞 (T Cells CD4 Memory Activated) 和休眠型肥大细胞 (Mast Cells Resting) 的水平显著低于 LBG (图 5b)。

### 2.6 BMRLncM 对 OSCC 患者的临床用药指导

使用 oncoPredict 包发现一些化疗药物和化合物在不同风险组的 OSCC 患者中存在显著差异。其中, 在 HBG 组中 5-氟尿嘧啶 (5-Fluorouracil)、顺铂 (Cisplatin)、奥沙利铂 (Oxaliplatin) 和他莫昔芬 (Tamoxifen) 的 IC50 值更低, 意味着 HBG 组对这些药物更加敏感。而在 LBG 组中达托利司 (Dactolisib) 和星形孢菌素 (Staurosporine) 的 IC50 值更低, 说明 LBG 组对这些药物更加敏感。



(a, b) Circular plot and bubble plot of the GO analysis, (c, d) bar plot and bubble plot of the KEGG analysis

图 5 GO 分析和 KEGG 分析

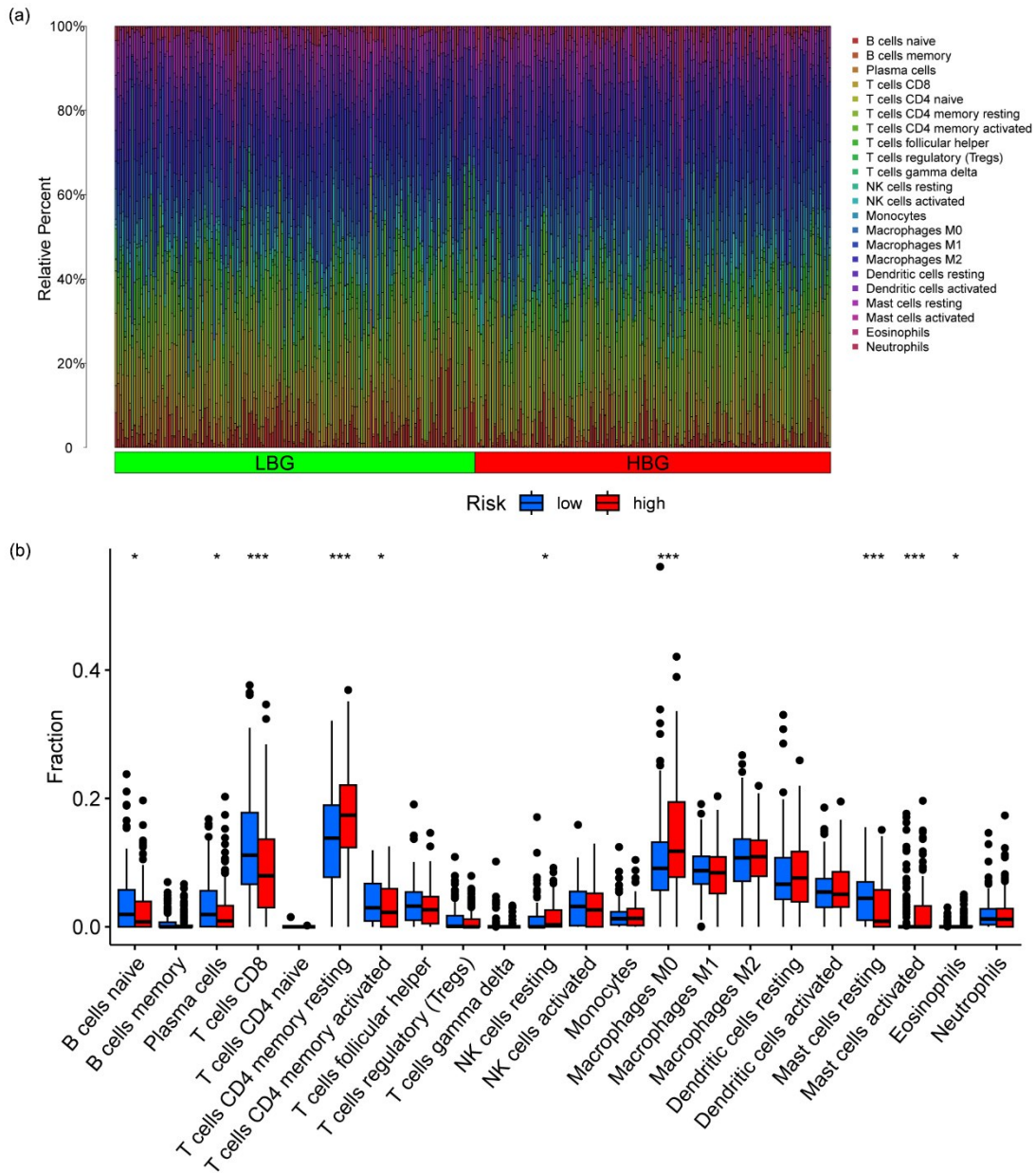
Fig. 5 GO and KEGG analysis

### 3 讨论

大多数癌症患者死于转移而非原发肿瘤<sup>[12]</sup>, 正因如此, 高侵袭性 OSCC 患者的五年生存率较低. 肿瘤细胞突破基底膜是癌症转移的关键步骤, 控制着肿瘤的进展<sup>[13]</sup>. 了解基底膜的特性对于揭示肿瘤转移的奥秘至关重要, 有助于延缓肿瘤进展并改善患者预后<sup>[14]</sup>. 为了弥补 OSCC 研究领域研究空白, 对 BMRG 进行了系统分析, 旨在深入了解 OSCC 患者的癌症转移过程. 利用 TCGA 数据库中的基因组信息开发生物标志物是预测癌症预后和评估免疫微环境的常用策略<sup>[15-17]</sup>. 本研究采用 WGCNA、差异分析和三种机器学习算法对 BMRG 进行了多重筛选, 筛选出 OSCC 中最关键的基因, 最终获得了六个核心

BMRG. 以这六个核心 BMRG 为研究对象具有深远的研究意义, 虽然这些基因表达的调控机制尚不完全清楚, 但 lncRNA 仍然是重要的候选基因. lncRNA 可以通过多种机制调控基因表达水平<sup>[18]</sup>. 因此, 本研究探索了与核心 BMRG 相关的 lncRNA.

因此, 本研究筛选出 576 个与核心 BMRG 表达密切相关的 lncRNA, 并利用生存数据, 基于单因素 Cox 回归分析、LASSO 分析和多因素 Cox 回归分析对这些 lncRNA 进行筛选和过滤, 最终获得六个与 BMRG 相关的 lncRNA (HOTAIRM1, AC-108463. 3, AC073569. 2, AP000695. 2, LINC-01048, AC009097. 2). 基于多因素 Cox 回归分析, 构建用于预测 OSCC 患者预后的 BMRLncM 模型. 根据 BMRLncM 的中位数, 将 OSCC 患者



(a) Heatmap showing the distribution of 22 types of immune cells in the HBG and LBG, (b) stacked bar plot illustrating the distribution of 22 types of immune cells in the HBG and LBG, (c) violin plots for differential analysis of 22 immune cell types between HBG and LBG (\* indicates  $p < 0.05$ , \*\*\* indicates  $p < 0.001$ )

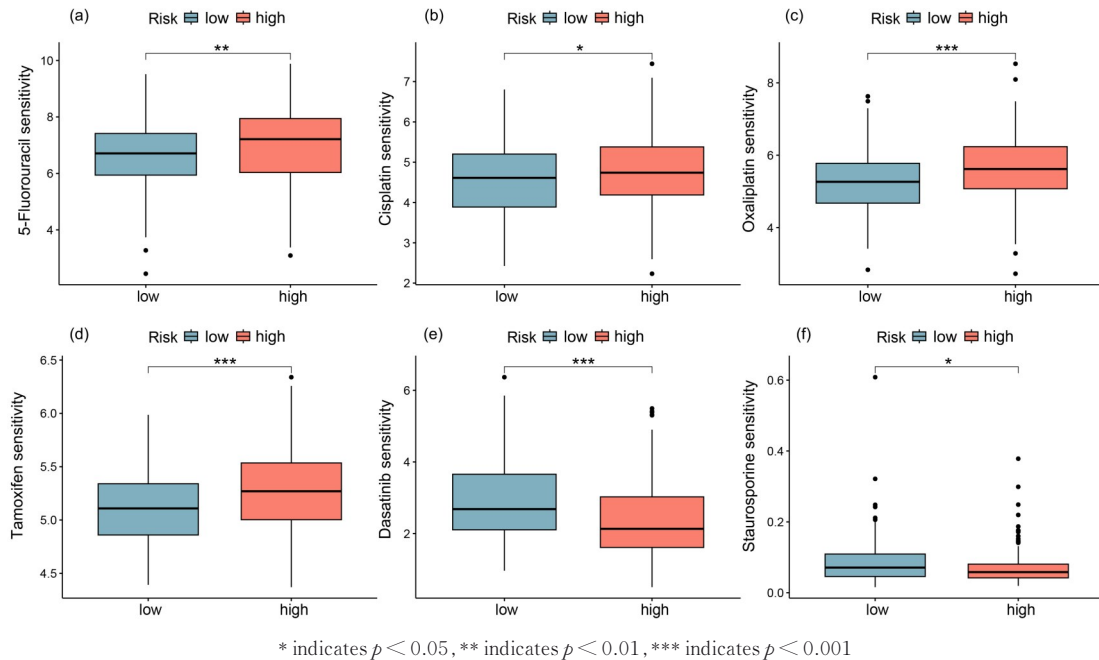
图 6 BMRLncM 区分 TME

Fig. 6 Distinct TME identified by BMRLncM

分为 HBG 和 LBG. 预后分析显示, HBG 患者的预后较 LBG 患者更差, 并在验证队列中验证了这一结论. 此外, BMRLncM 在不同的临床亚组中均表现出较高的预测预后能力. 具体地, HBG 患者的预后始终比 LBG 患者更差. 这些结果表明 BMRLncM 在预测 OSCC 患者预后方面具有很高

的准确性和稳定性.

更重要的是, 本研究基于 BMRLncM 并结合常见临床病理参数, 构建了更易于预测 OSCC 患者预后临床应用的列线图. 通过校准曲线和 ROC 曲线验证了该列线图对一年、三年和五年 OSCC 患者预后预测的准确性和稳健性. 结果表



\* indicates  $p < 0.05$ , \*\* indicates  $p < 0.01$ , \*\*\* indicates  $p < 0.001$

图 7 六种常见化合物在 HBG 和 LBG 中的 IC50 差异分析

Fig. 7 Differential analysis of IC50 values for six common compounds in HBG and LBG

明, 该列线图是一个优异的预测 OSCC 患者预后的临床工具.

此外, 本研究揭示了不同 BMRLncM 亚组之间在与细胞外基质受体相互作用(基底膜密切相关)相关的生物学过程方面存在显著差异, 这也恰恰证明了 BMRLncM 构建的准确性(与 BM 相关生物学特性密切相关). 另外, 使用 CIBERSORT 评估 OSCC 患者样本中的免疫细胞浸润水平. 发现多种免疫细胞在 HBG 和 LBG 组之间存在浸润差异. 因此, 这可能是 HBG 患者预后较 LBG 患者更差的一个因素.

oncoPredict 是一种用于预测癌症患者药物反应的算法<sup>[19]</sup>. 研究中用该算法预测了 OSCC 患者对某些药物的敏感性, 发现 HBG 组患者对 5-氟尿嘧啶、顺铂、奥沙利铂和他莫昔芬的敏感性更高, 而 LBG 组患者对达托利司和星形孢菌素的敏感性更高. 旧药复用是抗肿瘤药物研发的重要策略, 具有节省成本、用药安全等优势, 本研究筛选出在不同 BMRLncM 组患者中可能表现敏感的药物. 这些结果为 OSCC 患者的临床用药选择提供了部分指导, 并揭示了可能对特定患者亚组更有效的潜在药物.

本研究与其他类似研究一样也存在不足. 本研究开发的风险评分 BMRLncM 仅在内部队列中得到验证, 没有在外部队列中得到验证. 此外, 关键 lncRNA 在 OSCC 中的致癌机制仍有待未来进一步验证.

综上, 本研究构建了一个稳定且准确的生物标志物 BMRLncM, 可以用于预测 OSCC 患者的预后. 此外, BMRLncM 还能够有效区分肿瘤微环境中的静息树突状细胞. 最后, 为不同 OSCC 患者的个性化治疗提供了一些见解, 凸显了个性化治疗方案的潜力.

参考文献

[1] Chai A W Y, Lim K P, Cheong S C. Translational genomics and recent advances in oral squamous cell carcinoma. *Seminars in Cancer Biology*, 2020, 61: 71–83.

[2] Sung H, Ferlay J, Siegel R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209–249.

[3] LQM C. Head and neck cancer. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(1): 60–72.

- [4] Sun W J, Wang J, Wang Z Q, et al. Combining WGCNA and machine learning to construct basement membrane - related gene index helps to predict the prognosis and tumor microenvironment of HCC patients and verifies the carcinogenesis of key gene CTSA. *Frontiers in Immunology*, 2023(14): 1185916.
- [5] Chang J L, Chaudhuri O. Beyond proteases: Basement membrane mechanics and cancer invasion. *The Journal of Cell Biology*, 2019, 218(8): 2456—2469.
- [6] Yan H W, Bu P C. Non - coding RNA in cancer. *Essays in Biochemistry*, 2021, 65(4): 625—639.
- [7] Zhuang Y, Wang X, Nguyen H T, et al. Induction of long intergenic non - coding RNA HOTAIR in lung cancer cells by type I collagen. *Journal of Hematology & Oncology*, 2013(6):35.
- [8] Li X X, Kuang Q H, Peng M, et al. Basement membrane - associated lncRNA risk model predicts prognosis and guides clinical treatment in clear cell renal cell carcinoma. *Biomedicines*, 2023, 11(10): 2635.
- [9] Feng L X, Yang J, Zhang W, et al. Prognostic significance and identification of basement membrane - associated lncRNA in bladder cancer. *Frontiers in Oncology*, 2022(12):994703.
- [10] Jin Z, Meng Y J, Wang M M, et al. Comprehensive analysis of basement membrane and immune checkpoint related lncRNA and its prognostic value in hepatocellular carcinoma via machine learning. *Heliyon*, 2023, 9(10): e20462.
- [11] Jayadev R, Morais M R P T, Ellingford J M, et al. A basement membrane discovery pipeline uncovers network complexity, regulators, and human disease associations. *Science Advances*, 2022, 8(20): eabn2265.
- [12] Seyfried T N, Huysentruyt L C. On the origin of cancer metastasis. *Critical Reviews in Oncogenesis*, 2013, 18(1/2):43—73.
- [13] Reuten R, Zendejrou S, Nicolau M, et al. Basement membrane stiffness determines metastases formation. *Nature Materials*, 2021, 20(6):892—903.
- [14] Wang X, Liu C G, Wu H F, et al. Basement membrane - associated gene expression as a predictor of survival in oral cancer. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):731.
- [15] Zhou C, Qiu Q, Liu X Y, et al. Novel exosome - associated lncRNA model predicts colorectal cancer prognosis and drug response. *Hereditas*, 2025, 162(1):79.
- [16] Wang W J, Ye Y Q, Zhang X D, et al. An angiogenesis - related three - long non - coding ribonucleic acid signature predicts the immune landscape and prognosis in hepatocellular carcinoma. *Heliyon*, 2023, 9(3):e13989.
- [17] Ye Y Q, Zhao Q Y, Wu Y, et al. Construction of a cancer - associated fibroblasts - related long non - coding RNA signature to predict prognosis and immune landscape in pancreatic adenocarcinoma. *Frontiers in Genetics*, 2022(13):989719.
- [18] Herman A B, Tsitsipatis D, Gorospe M. Integrated lncRNA function upon genomic and epigenomic regulation. *Molecular Cell*, 2022, 82(12): 2252—2266.
- [19] Maeser D, Gruener R F, Huang R S. OncoPredict: An R package for predicting *in vivo* or cancer patient drug response and biomarkers from cell line screening data. *Briefings in Bioinformatics*, 2021, 22(6): bbab260.

(责任编辑 杨可盛)