

## 自噬相关 LncRNA 是头颈部鳞状细胞癌的预后指标

盘琳琳<sup>1</sup>, 万佳明<sup>2</sup>, 李越<sup>3</sup>, 何龙<sup>1</sup>

1. 广州市第一人民医院 耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510180

2. 广州市第一人民医院 泌尿外科, 广东 广州 510180

3. 中山大学第三附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 广东 广州 510630

**摘要:** **目的** 探究长链非编码 RNA (long non-coding RNA, LncRNA) 对头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 患者预后的影响, 探索 HNSCC 的自噬预后相关 LncRNA 及其功能。 **方法** 从人类自噬数据库 (human autophagy database, HADb)、癌症基因组图谱 (cancer genome atlas, TCGA) 下载自噬相关基因及 HNSCC 患者数据。经 Pearson 相关分析、Cox 回归分析等筛选 HNSCC 的自噬预后相关 LncRNA, 进行功能富集分析并构建风险模型。根据中位风险评分将患者分为高危组和低危组, 比较两组生存时间。利用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估风险模型对 HNSCC 预后的预测能力, 探索其临床价值, 最后进行验证。 **结果** 共筛选出 910 个 HNSCC 的自噬相关 LncRNA, 再次筛选发现有 7 个自噬预后相关 LncRNA 为 HNSCC 的独立预后因子, 分别为 AL357033.4、AL160006.1、AC069360.1、AL132712.1、AC245041.2、LINC00707 和 AC082651.3, 建立风险模型。高危组生存时间低于低危组, 风险模型的 HR 为 1.470 ( $P < 0.001$ )。ROC 曲线中风险模型的 AUC 为 0.736, 优于其他临床特征。风险评分与 AJCC 分期 ( $P < 0.001$ )、pT 分期 ( $P = 0.043$ )、pN 分期 ( $P = 0.002$ ) 相关性有统计学意义。GSEA 结果提示高风险组和低风险组生存时间的差异可能是由风险模型诱导的不同免疫状态引起的。 **结论** 此风险模型可以有效预测 HNSCC 预后, 从而在 HNSCC 的发生发展中发挥关键作用。

**关键词:** 癌症基因组图谱; 自噬; 头颈部鳞状细胞癌; 长链非编码 RNA; 生物信息学

中图分类号: R764.21

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2025)06-0097-11

**引用格式:** 盘琳琳, 万佳明, 李越, 等. 自噬相关 LncRNA 是头颈部鳞状细胞癌的预后指标[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2025, 39(6):97-107. PAN Linlin, WAN Jiaming, LI Yue, et al. Autophagy-related long noncoding RNA is a prognostic indicator for head and neck squamous cell carcinoma[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(6):97-107.

## Autophagy-related long noncoding RNA is a prognostic indicator for head and neck squamous cell carcinoma

PAN Linlin<sup>1</sup>, WAN Jiaming<sup>2</sup>, LI Yue<sup>3</sup>, HE Long<sup>1</sup>

1. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong, China

2. Department of Urology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong, China

3. Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, The Third Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China

**Abstract: Objective** To investigate the potential relationship between autophagy-associated long non-coding RNA (LncRNA) and prognosis in patients with head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) and to explore autophagy-related prognostic LncRNA in HNSCC and their functions. **Methods** Data on autophagy-related genes and HNSCC patients were downloaded from the Human Autophagy Database (HADb) and The Cancer Genome Atlas (TCGA). Autophagy-related prognostic LncRNAs for HNSCC were screened using Pearson correlation analysis and Cox regression analysis. Functional enrichment analysis was conducted and a risk model was constructed. The patients were divided into high- and low-risk groups based on the median risk score, and the survival times of the two groups were compared. The predictive ability of the risk model for the prognosis of HNSCC was evaluated using Receiver Operating Characteristic (ROC) curves, and its clinical value was explored. Finally, validation was performed.

**Results** A total of 910 autophagy-related LncRNA for HNSCC were initially selected, and 7 autophagy-related prognostic LncRNA were identified as independent prognostic factors for HNSCC, namely AL357033.4, AL160006.1, AC069360.1, AL132712.1, AC245041.2, LINC00707, and AC082651.3, and a risk model was established. The survival time of the high-risk group was signifi-

收稿日期: 2024-03-21

基金课题: 国家自然科学基金 (82301283)

通信作者: 何龙。E-mail: eyhelong@scut.edu.cn

cantly lower than that of the low-risk group, with the HR of the risk model being 1.470 ( $P < 0.001$ ). The AUC of the risk model in the ROC curve was 0.736, which was superior to other clinical characteristics. The risk score was significantly associated with the AJCC, pT, and pN stage ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.043$ ,  $P < 0.002$ , respectively). The results of GSEA indicated that the significant difference in survival time between the high-risk and low-risk groups may be due to different immune states induced by the risk model.

**Conclusion** The risk model predicts the prognosis of HNSCC, indicating a potential key role for this feature in the occurrence and development of HNSCC.

**Key words:** The cancer genome atlas; Autophagy; Head and neck squamous cell carcinoma; Long non-coding RNA; Bioinformatics

头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是常见的头颈部恶性肿瘤,临床表现包括颈部局部肿物、鼻塞、声嘶、口腔溃疡、咽痛等<sup>[1]</sup>。由于症状缺乏特异性、病程隐匿,HNSCC常在确诊时已出现远处转移,早期转移率高且对放疗具有抵抗性。尽管全球已投入大量资金和医疗资源进行相关研究,并取得了一定进展,但口腔及咽部癌症的发病率及死亡率仍在增长<sup>[2]</sup>。因此迫切需要深入研究新的分子机制,提高治疗效果。自噬在癌症、衰老、细胞死亡和神经退行性疾病等过程中发挥着重要作用<sup>[3-4]</sup>,该过程影响 HNSCC 的生长、转移和对治疗的反应<sup>[5]</sup>。如 TBC1D14 过表达可抑制自噬体的形成,从而抑制 HNSCC 转移<sup>[6]</sup>。基因 RAB3B 可诱导自噬过程,从而促进下咽鳞状细胞癌的顺铂耐药性<sup>[7]</sup>。因此自噬相关的生物标志物可能为 HNSCC 患者的早期诊断和预后提供重要参考。但现有 HNSCC 与自噬的研究较为分散,尚未形成系统化。本研究旨在系统鉴定 HNSCC 中与自噬相关的基因,以促进深入研究。

长链非编码 RNA(long noncoding RNA, LncRNA)可在肿瘤中发挥重要作用。例如在鼻咽癌中 LncRNA 作为致癌基因调控鼻咽癌进展<sup>[8]</sup>。可以调节自噬相关蛋白和自噬相关的信号通路,激活或抑制恶性肿瘤中的自噬过程<sup>[9]</sup>。LncRNA HOXC-AS2 可与 P62 蛋白结合并激活 NF-KB 信号通路,影响下咽癌的发生和发展<sup>[10]</sup>。LncRNA CASC9 可通过 AKT/mTOR 通路促进细胞增殖,抑制自噬介导的细胞凋亡,促进口腔鳞状细胞癌进展<sup>[11]</sup>。还有哪些 LncRNA 可通过调控自噬来影响 HNSCC 的发生发展,目前的了解还不够全面,对于其机制的研究也不够深入。

随着生物信息学和基因组测序技术的快速发展,大量潜在的预后生物标志物被发现。本研究假设自噬相关 LncRNA 可作为 HNSCC 的预后生物标志物,将系统评估自噬预后相关 LncRNA 与 HNSCC 的关系,探索其相关功能,并建立基于自噬预后相关 LncRNA 的预测模型。通过深入理解自噬与 HNSCC 之间的关系,希望为改善 HNSCC 的治

疗效果提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 下载并筛选自噬相关 LncRNA

从癌症基因组图谱(cancer genome atlas, TCGA)下载 HNSCC 患者 FPKM 标准化的转录组数据及对应的临床信息(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)。HNSCC 包括鼻窦、舌根、口底、牙龈、下咽、喉、唇、鼻腔和中耳、鼻咽、口咽、嘴唇、口腔和咽部的其他部位、其他大唾液腺、舌其他部位、上颌、腮腺、梨状窝、扁桃体、气管等部位的鳞状细胞癌。

纳入标准:①LncRNA 信息完整;②HNSCC 患者的生存状况、生存时间等信息完整。共 498 例 HNSCC 患者符合条件,将其随机分为训练组( $n = 249$ )、测试组( $n = 249$ ),分别用于识别和验证。

从人类自噬数据库(human autophagy database, HADb)下载自噬相关基因表达数据(<http://autophagy.lu/clustering/index.html>)。用 Pearson 相关分析评估自噬相关基因和 LncRNA 相关性,满足条件  $|R^2| > 0.3$  且  $P < 0.001$  的定义为与自噬相关基因共表达的 LncRNA。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 筛选自噬预后相关 LncRNA 并构建风险评估模型

将自噬相关 LncRNA 进行单因素和多因素 Cox 回归分析筛选自噬预后相关 LncRNA、计算回归系数,利用赤池信息准则(akaike information criterion, AIC)选择最佳预测模型。风险评估计算公式为: Risk score =  $\text{expr LncRNA1} \times \text{coef LncRNA1} + \dots + \text{expr LncRNAn} \times \text{coef LncRNAn}$  (coef: 多因素 Cox 回归系数, expr: LncRNA 表达水平)。根据中位风险评估将训练组中的 HNSCC 患者划分为高危组和低危组。使用 Cytoscape 软件绘制自噬相关 LncRNA 的共表达网络。

#### 1.2.2 评估风险模型预测能力

绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,评估高危组和低危组间生存期的差异。对拥有完整性别、年龄、病理分级、TNM 分期和美国癌症委员会(american joint

committee on cancer, AJCC) 分期等临床信息的 HNSCC 患者 ( $n=195$ ) 进行分析统计。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线并计算曲线下面积(area under the curve, AUC)。对风险评分与各项临床信息进行相关分析,探索其临床特征。利用测试组数据验证。

### 1.2.3 功能富集分析和基因集富集分析

使用基因本体论(gene ontology, GO)分析确定自噬相关 LncRNA 相关的生物过程、分子功能和细胞组分。使用京都基因与基因组百科全书(kyoto Encyclopedia of genes and genomes, KEGG)分析确定自噬相关 LncRNA 调控的主要相关信号通路。利用基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)进一步行基因功能注释。

### 1.3 统计学处理

应用 Cytoscape 软件(3.7.2)生成自噬相关 LncRNA 共表达网络。使用 R 语言(x64 3.6.3)的采用 Limma R 包提取自噬基因的表达;survival 包用于进行 Cox 回归分析、计算生存率、绘制生存曲线;pheatmap 包用于计算和绘制生存时间、风险评分和 risk 热图;survivalROC 包用于绘制 ROC 曲线。使

用 GSEA 软件(4.0.3)对高危组和低危组的差异表达基因进行相关功能注释。使用 SPSS 250 分析临床特征与风险模型之间的相关性,检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 筛选自噬预后相关 LncRNA

从 TCGA 数据集下载并筛选出 HNSCC 患者信息共 498 例、14 142 个 HNSCC 相关 LncRNA。随机将 HNSCC 患者分为训练组和测试组。从 HADb 提下载 232 个自噬相关基因。在训练组中,通过 Pearson 相关分析筛选出 910 个自噬相关 LncRNA。以  $P<0.005$  为纳入标准进行单因素 Cox 回归分析,发现 19 个与 HNSCC 自噬相关 LncRNA 与预后密切相关,进入多因素 Cox 回归分析,选择 AIC 值最小的模型。最终筛选出 7 个自噬预后相关 LncRNA 为 HNSCC 的独立预后因素。在这 7 个自噬预后相关 LncRNA 中,AL357033.4、AL160006.1 为保护因素,AC069360.1、AL132712.1、AC245041.2、LINC00707 和 AC082651.3 为危险因素。基于这 7 个自噬预后相关 LncRNA 构建成预后风险模型。见表 1。

表 1 HNSCC 患者预后相关的自噬相关 LncRNA 的 Cox 回归

Table 1 Cox regression of autophagy associated LncRNA associated with prognosis in HNSCC patients

LncRNA	单因素			多因素			
	HR	95%CI	P	B	HR	95%CI	P
AC093278.2	0.470	0.291~0.760	0.002				
LINP1	1.308	1.113~1.537	0.001				
AC069360.1	1.827	1.285~2.596	<0.001	0.378	1.459	1.004~2.120	0.048
MYOSLID	1.314	1.103~1.565	0.002				
AP002884.1	1.671	1.231~2.269	0.001				
AL357033.4	0.574	0.414~0.795	<0.001	-0.498	0.608	0.433~0.854	0.004
MIR193BHG	1.545	1.198~1.994	<0.001				
PTCSC2	0.677	0.528~0.867	0.002				
UBAC2-AS1	2.113	1.286~3.474	0.003				
KTN1-AS1	1.948	1.339~2.834	<0.001				
AL132712.1	1.524	1.169~1.987	0.002	0.317 6	1.374	1.005~1.878	0.046
AL160006.1	0.477	0.311~0.732	<0.001	-0.730	0.482	0.310~0.750	0.001
AC245041.2	1.525	1.145~2.032	0.004	0.309	1.362	0.999~1.857	0.051
EP300-AS1	0.510	0.330~0.789	0.002				
LINC02454	1.610	1.224~2.119	<0.001				
LINC00707	1.320	1.089~1.598	0.005	0.322	1.380	1.112~1.711	0.003
AC098487.1	1.932	1.250~2.987	0.003				
LINC01963	0.547	0.367~0.816	0.003				
AC082651.3	2.005	1.324~3.035	0.001	0.487	1.627	1.057~2.503	0.027

### 2.2 HNSCC 自噬相关 LncRNA 共表达网络及功能富集分析

使用 Cytoscape 软件绘制自噬相关 LncRNA 的

共表达网络,鉴定自噬预后相关 LncRNA 的功能,其中红色为预后相关 LncRNA,紫色为共表达的 mRNA。见图 1。

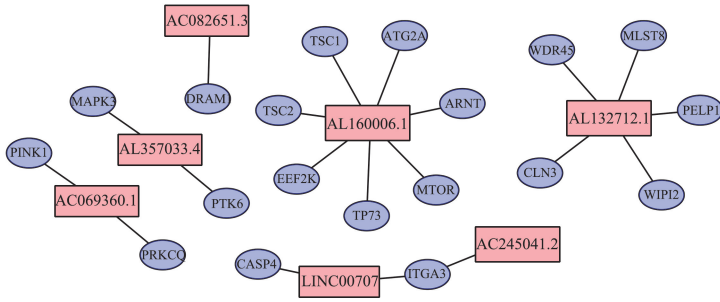


图 1 自噬预后相关 LncRNA 的共表达网络  
Figure 1 The co-expression network of the autophagy-related prognostic LncRNA

共 19 个自噬相关 mRNA 与自噬预后相关 LncRNA 显著相关。见图 2。

GO 分析显示,与 7 个自噬预后相关 LncRNA 共表达相关信号通路在生物过程中显著富集于巨自噬、自噬和利用自噬机制的过程;细胞成分中显著富

集于吞噬体组装位点膜、吞噬体组装位点和 TORC2 复合体;分子功能中显著富集于蛋白质丝氨酸/苏氨酸激酶活性、磷脂酰肌醇-3,5-二磷酸结合、磷脂酰肌醇-3-磷酸结合。见图 3。

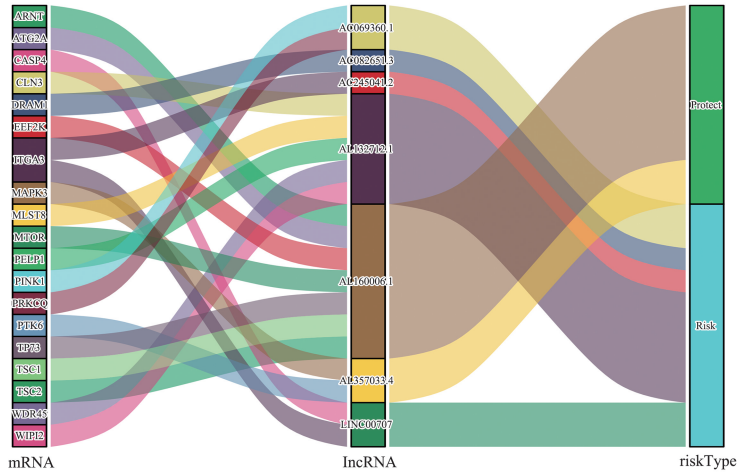


图 2 自噬相关 LncRNA 的预后特征  
Figure 2 Autophagy-related LncRNA prognostic features in HNSCC

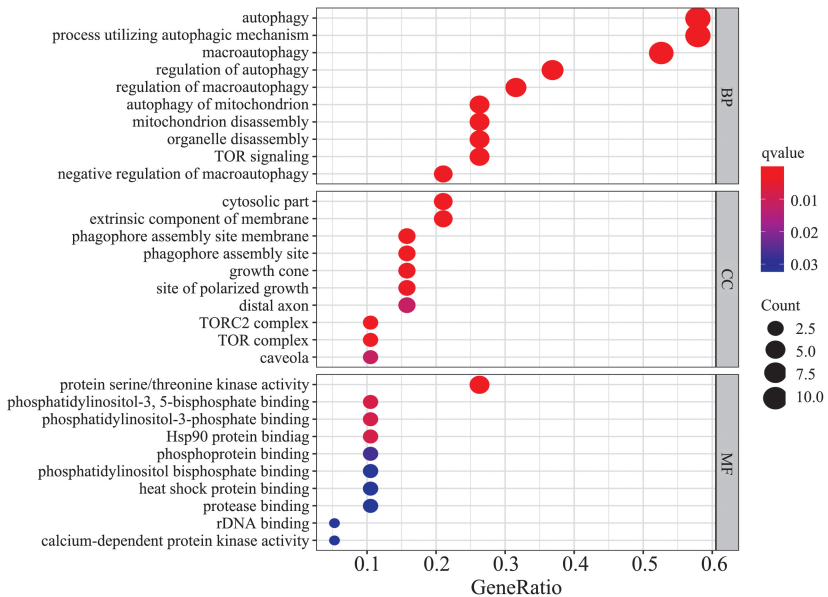


图 3 GO 富集分析  
Figure 3 GO enrichment analysis

KEGG 分析显示,这 7 个自噬预后相关 LncRNA 主要富集于自噬通路。见图 4。

### 2.3 评估风险评分对 HNSCC 预后的影响

利用风险评分在训练组 HNSCC 患者 (n = 249) 建立自噬相关 LncRNA 模型,预测 HNSCC 患者的

生存时间。根据中位风险评分,将 HNSCC 患者分为高危组和低危组。从 HNSCC 患者的生存状态和持续时间及自噬预后相关 LncRNA 表达热图可以看出 HNSCC 生存率与风险评分相关,高危组的生存时间 < 低危组。见图 5。

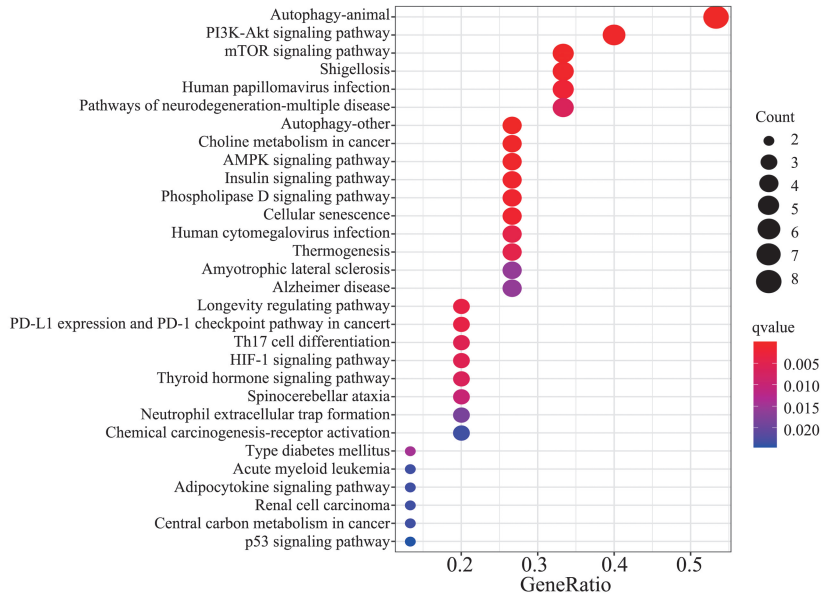


图 4 KEGG 富集分析  
Figure 4 KEGG enrichment analysis

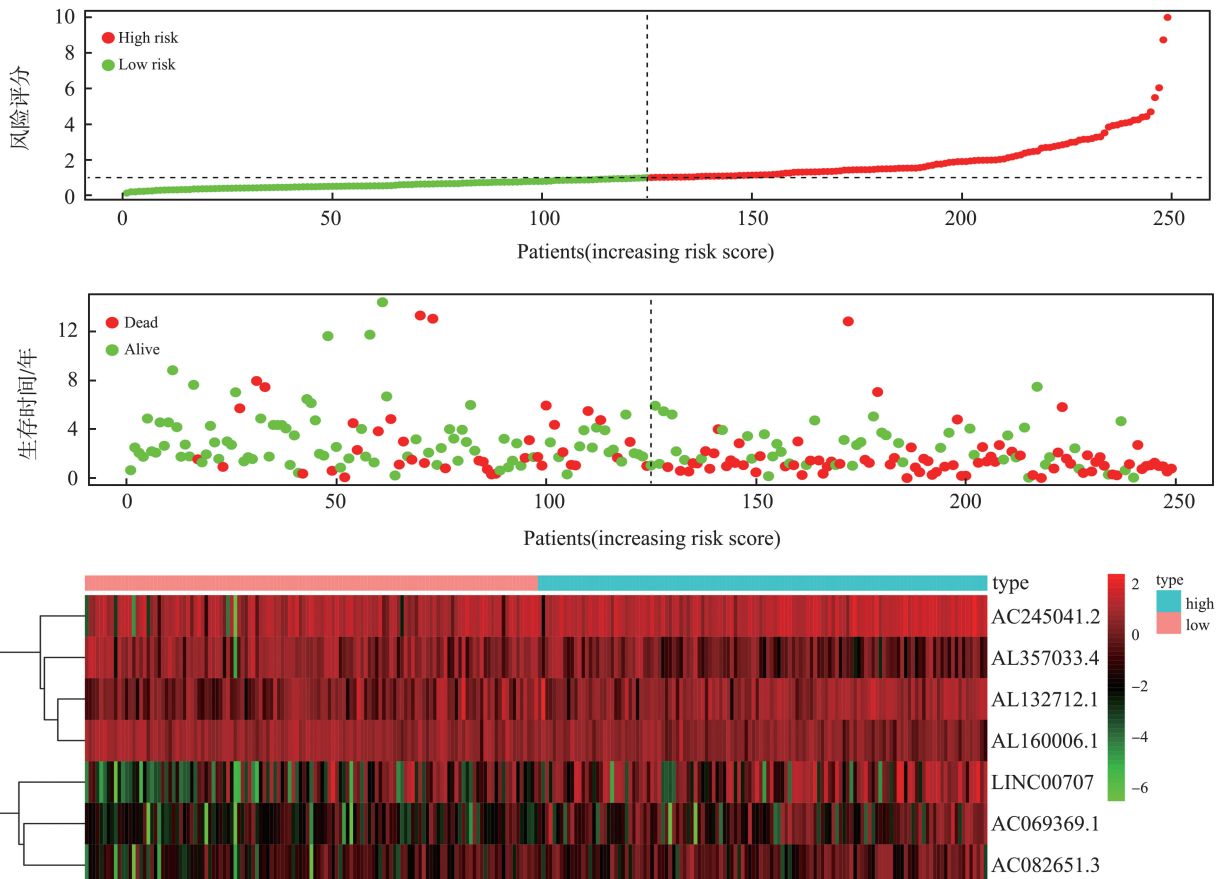


图 5 训练组 HNSCC 患者的自噬预后相关 LncRNA 风险评分  
Figure 5 Autophagy-related prognostic LncRNA risk scores of HNSCC patients in the training group

训练组 HNSCC 患者的自噬预后相关 LncRNA 风险评分 Kaplan-Meier 生存分析显示,高危组生存时间明显低于低危组(log rank  $P<0.01$ )。见图 6。

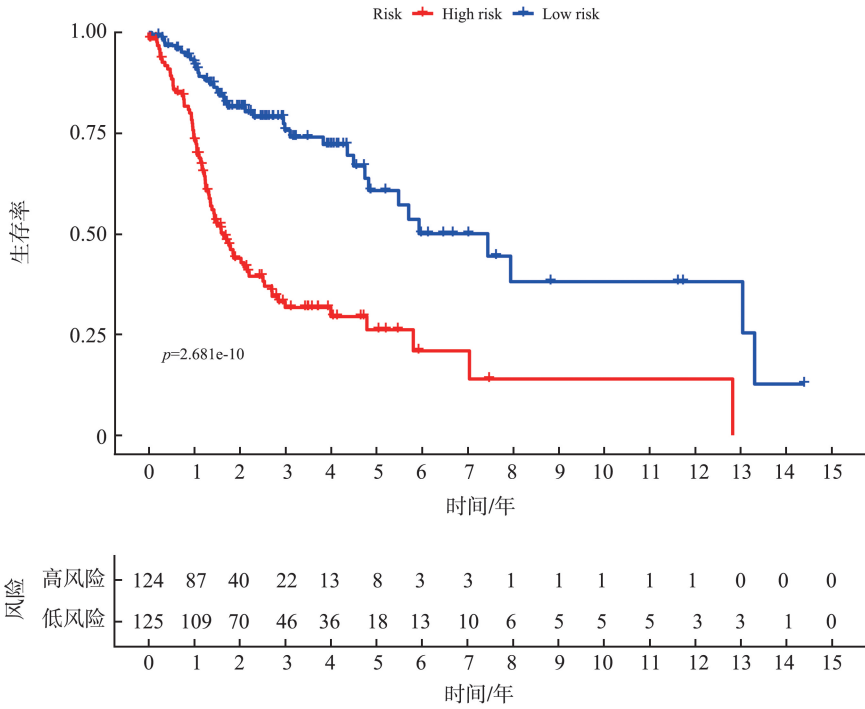


图 6 训练组 HNSCC 患者的自噬预后相关 LncRNA 风险评分的 Kaplan-Meier 生存曲线  
Figure 6 The Kaplan-Meier survival curve of the autophagy-related prognostic LncRNA risk score for HNSCC patients in the training group

多因素 Cox 回归模型显示 HR 为 1.470 ( $P<0.05$ ),表明该风险模型在排除其他因素(如年龄、性别、等级等)时仍具有预测价值,是 HNSCC 患者预后的独立预测因素。见表 2。

表 2 HNSCC 特征及风险评分的多因素 Cox 回归分析  
Table 2 Multivariate Cox regression analysis of HNSCC characteristics and risk scores

项目	B	SE	wald	HR	95%CI	P
年龄	0.013	0.011	1.169	1.013	0.991~1.036	0.243
性别	-0.389	0.259	-1.498	0.678	0.408~1.127	0.134
病理分级	0.208	0.201	1.035	1.231	0.830~1.826	0.300
AJCC 分期	-0.024	0.278	-0.086	0.976	0.566~1.684	0.932
pT 分期	0.294	0.195	1.512	1.342	0.916~1.966	0.131
pM 分期	0.023	0.119	0.191	1.023	0.810~1.293	0.848
pN 分期	0.249	0.164	1.517	1.283	0.930~1.771	0.129
风险系数	0.385	0.066	5.859	1.470	1.292~1.673	<0.001

绘制临床特征与风险评估模型之间的时间相关性 ROC 曲线,风险评分的 AUC 值为 0.736,具有较高的特异度和敏感度。与其他临床特征相比,风险模型 AUC 值更大,表明风险模型在预后预测方面具有优势。见图 7。

### 2.4 评估风险模型在 HNSCC 患者中的临床价值

风险模型与 AJCC 分期 ( $P<0.001$ )、pT 分期 ( $P=0.043$ ) 和 pN 分期 ( $P=0.002$ ) 相关性差异有统计学意义。但与年龄 ( $P=0.415$ )、性别 ( $P=0.065$ )、病理分级 ( $P=0.162$ )、pM 分期 ( $P=0.683$ ) 相关性没

有统计学意义 ( $P>0.05$ )。风险评分越高, AJCC 分期越高,提示风险模型与 HNSCC 的进展密切相关。见表 3。

### 2.5 验证风险模型有效性

使用同样的方法在测试组中进行验证风险评分对 HNSCC 预后的影响,结果与训练组的一致均为高危组生存时间明显低于低危组。说明此风险模型具有可靠性和稳定性,可有效预测 HNSCC 患者的预后。见图 8、图 9。

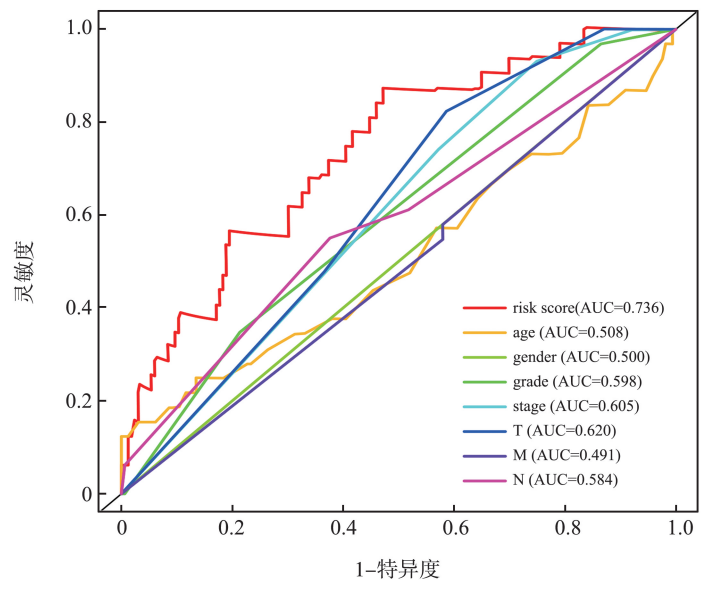
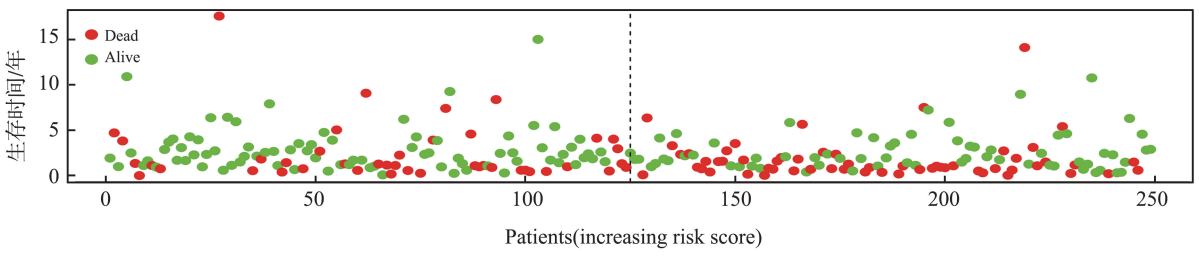
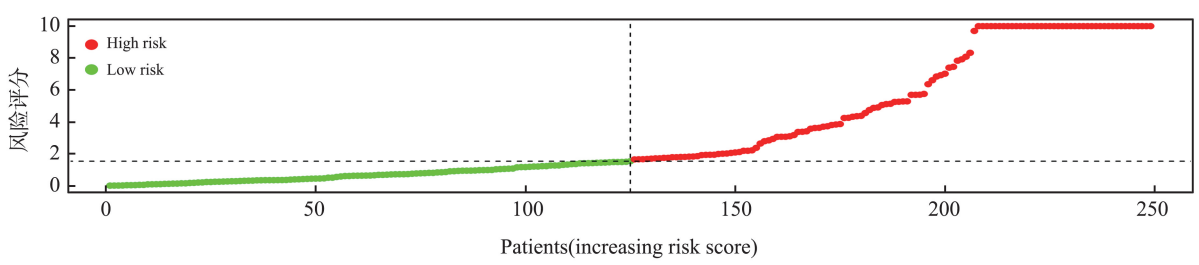


图 7 HNSCC 患者自噬预后相关 LncRNA 风险评分的多因素 ROC 曲线  
 Figure 7 Multifactor ROC curve of autophagy related prognostic LncRNA risk score in HNSCC patients

表 3 自噬预后相关 LncRNA 在 HNSCC 中的相关性分析  
 Table 3 Correlation analysis of autophagy-related prognostic LncRNA in HNSCC

临床指标	分组	样本量	风险评分	t	P
年龄/岁	≤65	133	1.340±1.358	-0.818	0.415
	>65	62	1.477±0.942		
性别	女	51	1.155±0.884	-1.861	0.065
	男	144	1.465±1.337		
病理分级	G1-2	149	1.443±1.306	1.408	0.162
	G3	46	1.189±0.985		
AJCC 分组	Stage I - II	43	0.916±0.817	-3.667	<0.001
	Stage III -IV	152	1.516±1.308		
pT 分组	T1-2	73	1.160±1.113	-2.037	0.043
	T3-4	122	1.517±1.296		
pM 分组	M0	82	1.339±1.454	-0.409	0.683
	M1	113	1.416±1.064		
pN 分组	N0-1	116	1.159±1.204	-3.124	0.002
	N2-3	79	1.713±1.226		



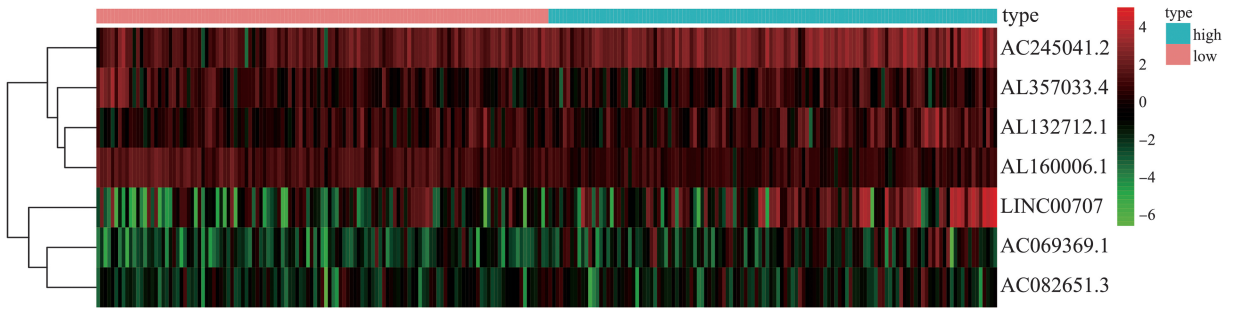


图 8 测试组 HNSCC 患者的自噬相关 LncRNA 风险评分  
Figure 8 Autophagy-related LncRNA risk scores of HNSCC patients in the test group

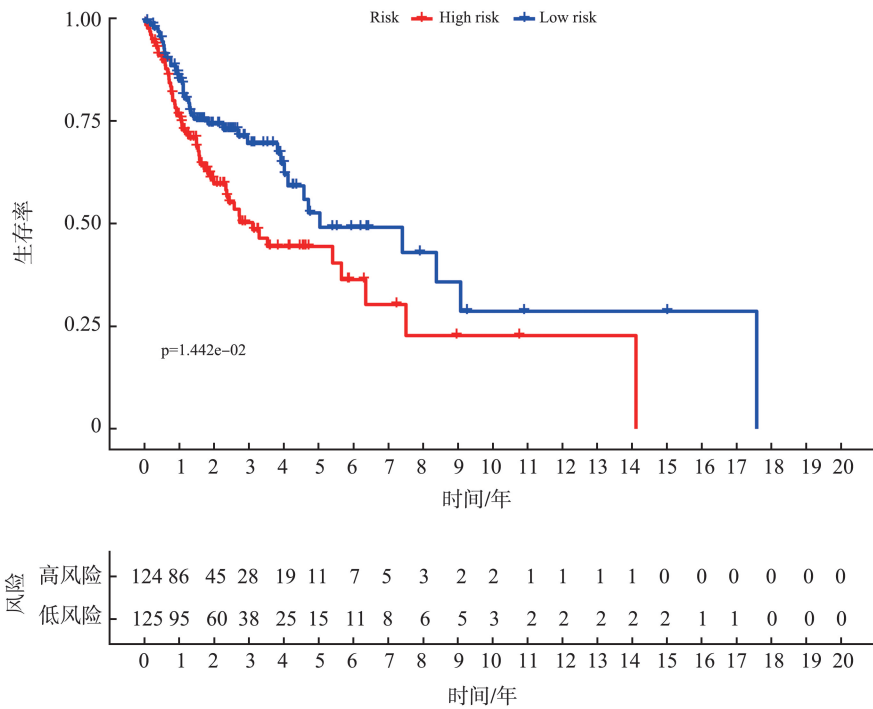


图 9 测试组 HNSCC 患者的自噬预后相关 LncRNA 风险评分的 Kaplan-Meier 生存曲线  
Figure 9 The Kaplan-Meier survival curve of the autophagy-related prognostic LncRNA risk score for HNSCC in the test group

2.6 GSEA 分析

使用 GSEA 行进一步的功能注释。结果表明,共 6 个基因集在 GSEA 中显著富集 ( $P < 0.05$ ), 高危组和低危组间的差异表达基因富集于免疫相关通路中, 包括 B 细胞受体信号通路、趋化因子信号通路、

产生 IgA 的肠道免疫网络、自然杀伤细胞介导的细胞毒性、原发性免疫缺陷和 T 细胞受体信号通路。综上所述, 这些自噬相关基因参与了 6 条通路, 可能为 HNSCC 的治疗策略提供开拓领域。见表 4、图 10。

表 4 自噬预后相关 LncRNA 风险模型的 GSEA 分析  
Table 4 GSEA analysis of autophagy-related prognostic LncRNA risk models

名称	ES	NES	NOM <i>P</i>	FDR <i>q</i>	FWER <i>P</i>	RANK AT MAX	核心富集基因子集
T 细胞受体信号通路	-0.643	-2.121	<0.001	0.013	0.008	6 365	tags = 47%, list = 12%, signal = 53%
原发性免疫缺陷	-0.777	-1.964	<0.001	0.021	0.062	4 726	tags = 66%, list = 9%, signal = 72%
B 细胞受体信号通路	-0.584	-1.898	0.001	0.027	0.121	8 184	tags = 44%, list = 15%, signal = 52%

续表

名称	ES	NES	NOM <i>P</i>	FDR <i>q</i>	FWER <i>P</i>	RANK AT MAX	核心富集基因子集
自然杀伤细胞介导的细胞毒性	-0.550	-1.878	0.010	0.028	0.148	7 456	tags = 40%, list = 13%, signal = 46%
趋化因子信号通路	-0.536	-1.879	0.002	0.029	0.147	9 885	tags = 43%, list = 18%, signal = 52%
产生 IgA 的肠道免疫网络	-0.678	-1.747	0.018	0.055	0.353	6 916	tags = 59%, list = 13%, signal = 67%

注:ES: 富集分数; FDR: 错误发现率; FWER: 家族误差率; NES: 标准化富集分数; NOM *P*: 标准化 *P* 值。

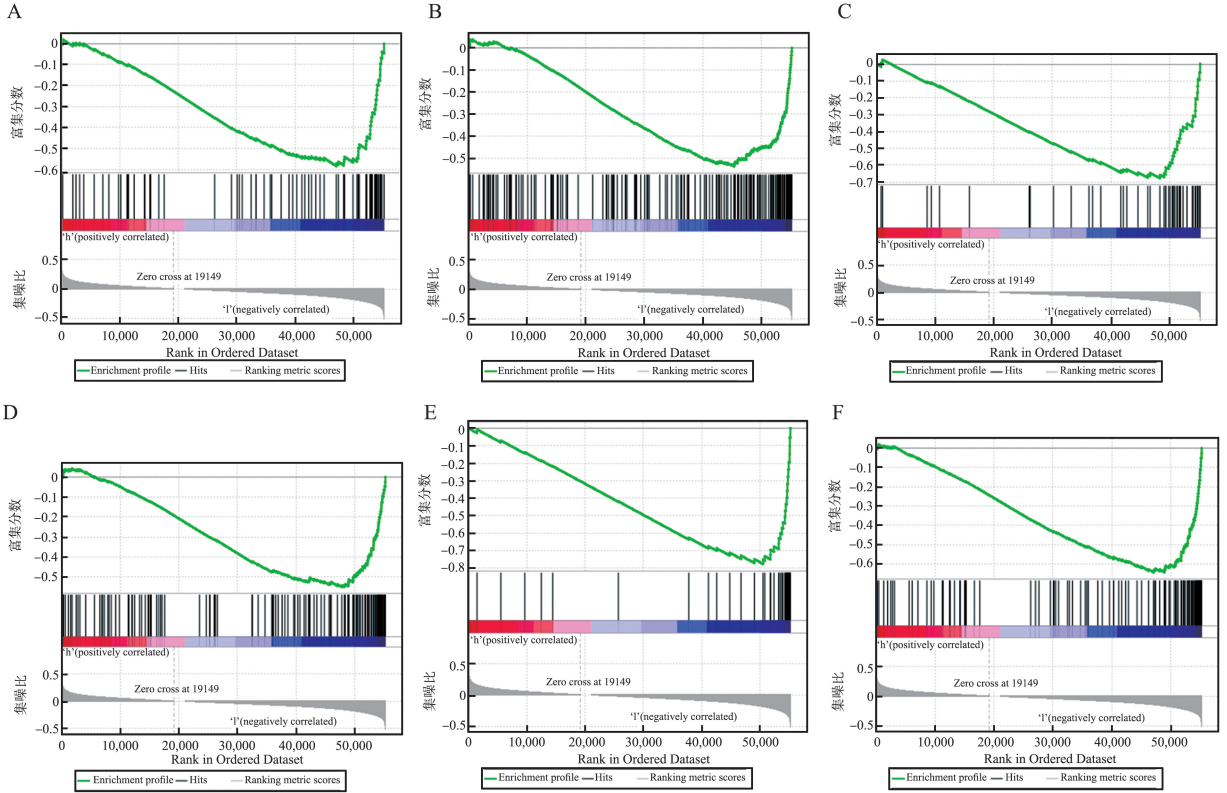


图 10 GSEA 分析

A;B 细胞受体信号通路; B:趋化因子信号通路; C: IgA 产生的肠道免疫网络; D:自然杀伤细胞介导的细胞毒性; E:原发性免疫缺陷; F:T 细胞受体信号通路

Figure 10 GSEA analysis

A: B cell receptor signaling pathway; B: Chemokine signaling pathway; C: Intestinal immune network for IgA production; D: Natural killer cell-mediated cytotoxicity; E: Primary immunodeficiency; F: T cell receptor signaling pathway

### 3 讨论

HNSCC 是原发性上气道最常见的侵袭性肿瘤,其治疗耐药率高、被诊断时间晚,HNSCC 患者的预后较差<sup>[12]</sup>。自噬是溶酶体介导的细胞产物分解的代谢过程,对肿瘤的作用取决肿瘤类型、疾病阶段和宿主因素<sup>[13]</sup>。早期研究表明自噬在抑制肿瘤发生中的作用。然而基因工程小鼠模型和体外研究表明,自噬对癌症发生、进展、免疫浸润和代谢的均可产生影响,发挥促进或抑制肿瘤的双重作用<sup>[14-16]</sup>。近年来,关于自噬与 HNSCC 的研究也有了新的进

展。例如 METTL14 以 m6A-IGF2BP2 依赖性方式促进自噬相关基因 RB1CC1 的表达,从而抑制口腔鳞状细胞癌的恶性进展<sup>[17]</sup>。外泌体 LAMP3 表达通过诱导自噬促进 HNSCC 细胞的放射抗性,而 miR-526b-3p 可以靶向抑制这种作用<sup>[18]</sup>。

本研究发现了可能与自噬预后相关的特异性 LncRNA,建立了由 AL357033.4、AL160006.1、AC069360.1、AL132712.1、AC245041.2、LINC00707 和 AC082651.3 这 7 个 LncRNA 构成的 HNSCC 独立预后风险模型。其中,LINC00707 被研究得最为广泛。LINC00707 可促进乳腺癌、肝细胞癌、直肠癌

及肾透明细胞癌等多种恶性肿瘤的进展<sup>[19-21]</sup>。LINC00707 可与 miR-423-5p 竞争性结合以上调 MARCH2 表达,最终通过 PI3K/AKT/mTOR 通路调节自噬并促进三阴性乳腺癌的进展<sup>[21]</sup>。此外 AL160006.1 被发现与舌鳞状细胞癌的预后显著相关<sup>[22]</sup>;AC082651.3 与外泌体相关,影响食管鳞状细胞癌的预后<sup>[23]</sup>。这与我们的研究结果达成一致。AL132712.1 在另一篇研究中发现与 HNSCC 的预后相关,但并非通过自噬通路,而是通过免疫相关机制影响 HNSCC 预后<sup>[24]</sup>。这与本研究中 GSEA 的结果一致。说明此 LncRNA 主要通过自噬相关通路发挥作用,影响机体免疫功能,进一步影响 HNSCC 患者的预后。AC069360.1、AC245041.2 也在其他肿瘤中发挥作用<sup>[25-28]</sup>。但未见有明确的关于 AL357033.4 的研究,且尚无这 7 个 LncRNA 相互联系报道,说明这方面的研究仍具有潜力。

近年来,一些研究利用生物信息学分析探索与自噬相关的预后因素。LncRNA 在 HNSCC 中的诊断、转移、预后及治疗等多方面的研究也逐渐兴起<sup>[29-30]</sup>。由于 LncRNA 在自噬中的重要作用,自噬相关 LncRNA 在癌症中的作用也越来越受到关注。然而自噬相关 LncRNA 在 HNSCC 中的机制研究仍有限且不够深入。本研究探讨了自噬相关 LncRNA 预后风险模型,可能有助于指导 HNSCC 患者的预后。

本研究具有局限性,应用传统的统计分析方法建立并评估了 7 个自噬相关 LncRNA 的预后风险模型,但还需要采用更先进的方法和技术来完善研究。为了进一步验证生物信息学预测结果,需要进行更深入的研究,包括功能实验和分子机制等。本研究样本量相对较少,未来还需要纳入更多的生物信息样本进行统计分析。

## 参考文献:

- [1] Johnson DE, Burtneß B, Leemans CR, et al. Head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 92. doi:10.1038/s41572-020-00224-3
- [2] Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024[J]. *CA A Cancer J Clinicians*, 2024, 74(1): 12-49. doi:10.3322/caac.21820
- [3] Debnath J, Gammoh N, Ryan KM. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2023, 24(8): 560-575. doi:10.1038/s41580-023-00585-z
- [4] Li XH, He SK, Ma BY. Autophagy and autophagy-related proteins in cancer[J]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 12. doi:10.1186/s12943-020-1138-4
- [5] Xue YT, Jiang XJ, Wang JR, et al. Effect of regulatory cell death on the occurrence and development of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Biomark Res*, 2023, 11(1): 2. doi:10.1186/s40364-022-00433-w
- [6] Lu T, Li YS, Pan M, et al. TBC1D14 inhibits autophagy to suppress lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma by downregulating macrophage erythroblast attacher[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(5): 1795-1812. doi:10.7150/ijbs.68992
- [7] Lin CW, Chen YF, Zhang F, et al. Encoding gene RAB3B exists in linear chromosomal and circular extrachromosomal DNA and contributes to cisplatin resistance of hypopharyngeal squamous cell carcinoma via inducing autophagy[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(2): 171. doi:10.1038/s41419-022-04627-w
- [8] 涂巧铃, 李玉凤, 彭军. 鼻咽癌中抗 PD-L1/PD-1 治疗及非编码 RNA 调控研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(5): 135-141. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.214  
TU Qiaoling, LI Yufeng, PENG Jun. Advances in anti-PD-L1/PD-1 therapy and non-coding RNA regulation in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(5): 135-141. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.214
- [9] Wang Y, Fu YQ, Lu YY, et al. Unravelling the complexity of lncRNAs in autophagy to improve potential cancer therapy[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2023, 1878(5): 188932. doi:10.1016/j.bbcan.2023.188932
- [10] Xiang YD, Huang GQ, Wang J, et al. lncRNA HOXC-AS2 promotes the progression of hypopharyngeal cancer by binding to the P62 protein mediating the autophagy process[J]. *Aging*, 2023, 15(21): 12476-12496. doi:10.18632/aging.205192
- [11] Yang YX, Chen D, Liu H, et al. Increased expression of lncRNA CASC9 promotes tumor progression by suppressing autophagy-mediated cell apoptosis via the AKT/mTOR pathway in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(2): 41. doi:10.1038/s41419-018-1280-8
- [12] Picon H, Guddati AK. Mechanisms of resistance in head and neck cancer[J]. *Am J Cancer Res*, 2020, 10(9): 2742-2751.
- [13] Klionsky DJ, Petroni G, Amaravadi RK, et al. Autophagy in major human diseases[J]. *EMBO J*, 2021, 40(19): e108863. doi:10.15252/embj.2021108863
- [14] Rakesh R, PriyaDharshini LC, Sakthivel KM, et al. Role and regulation of autophagy in cancer[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2022, 1868(7): 166400. doi:10.1016/j.bbadis.2022.166400

- [15] Russell RC, Guan KL. The multifaceted role of autophagy in cancer[J]. *EMBO J*, 2022, 41(13): e110031. doi:10.15252/embj.2021110031
- [16] 索安奇, 杨欣欣. 线粒体自噬与头颈部鳞状细胞癌关系的研究进展[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(3): 111-117. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.147  
SUO Anqi, YANG Xinxin. Research progress on the relationship between mitochondrial autophagy and squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(3): 111-117. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.147
- [17] Liang JF, Cai HS, Hou C, et al. METTL14 inhibits malignant progression of oral squamous cell carcinoma by targeting the autophagy-related gene RB1CC1 in an m6A-IGF2BP2-dependent manner[J]. *Clin Sci*, 2023, 137(17): 1373-1389. doi:10.1042/CS20230219
- [18] Lu HX, Zhou JN, Li XJ, et al. miR-526b-3p enhances sensitivity of head and neck squamous cell carcinoma cells to radiotherapy via suppressing exosomal LAMP3-mediated autophagy[J]. *Autoimmunity*, 2023, 56(1): 2259125. doi:10.1080/08916934.2023.2259125
- [19] Wei MW, Lu LB, Ma JS, et al. LINC00707 impairs the Natural Killer cell antitumour activity in hepatocellular carcinoma through decreasing YTHDF2 stability[J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(5): e18106. doi:10.1111/jcmm.18106
- [20] Gélabert C, Papoutsoglou P, Golán I, et al. The long non-coding RNA LINC00707 interacts with Smad proteins to regulate TGF $\beta$  signaling and cancer cell invasion[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 271. doi:10.1186/s12964-023-01273-3
- [21] Li HL, Liu QH, Hu YQ, et al. Linc00707 regulates autophagy and promotes the progression of triple negative breast cancer by activation of PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *Cell Death Discov*, 2024, 10(1): 138. doi:10.1038/s41420-024-01906-7
- [22] Ren YT, Da JL, Ren JY, et al. An autophagy-related long non-coding RNA signature in tongue squamous cell carcinoma[J]. *BMC Oral Health*, 2023, 23(1): 120. doi:10.1186/s12903-023-02806-5
- [23] Zhao FC, Li ZR, Dong ZF, et al. Exploring the potential of exosome-related lncRNA pairs as predictors for immune microenvironment, survival outcome, and microbiota landscape in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 918154. doi:10.3389/fimmu.2022.918154
- [24] Fan X, Huang YH, Zhong Y, et al. A new marker constructed from immune-related lncRNA pairs can be used to predict clinical treatment effects and prognosis: in-depth exploration of underlying mechanisms in HNSCC[J]. *World J Surg Oncol*, 2023, 21(1): 250. doi:10.1186/s12957-023-03066-x
- [25] Li CX, Zheng LW, Xu GR, et al. Exploration of epithelial-mesenchymal transition-related lncRNA signature and drug sensitivity in breast cancer[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1154741. doi:10.3389/fendo.2023.1154741
- [26] Tian CM, Li XY, Ge CL. High expression of LAMA3/AC245041.2 gene pair associated with KRAS mutation and poor survival in pancreatic adenocarcinoma: a comprehensive TCGA analysis[J]. *Mol Med*, 2021, 27(1): 62. doi:10.1186/s10020-021-00322-2
- [27] Wei JM, Zeng Y, Gao XB, et al. A novel ferroptosis-related lncRNA signature for prognosis prediction in gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1221. doi:10.1186/s12885-021-08975-2
- [28] Wang S, Chai KQ, Chen JB. A novel prognostic nomogram based on 5 long non-coding RNAs in clear cell renal cell carcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(6): 6605-6613. doi:10.3892/ol.2019.11009
- [29] Bueno-Urquiza LJ, Martínez-Barajas MG, Villegas-Mercado CE, et al. The two faces of immune-related lncRNAs in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cells*, 2023, 12(5): 727. doi:10.3390/cells12050727
- [30] Lv Y, Wang YH, Zhang ZK. Potentials of lncRNA-miRNA-mRNA networks as biomarkers for laryngeal squamous cell carcinoma[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(1): 76-97. doi:10.1007/s13577-022-00799-x

(编辑:李纬)