

## 肿瘤多学科研究专题

肺腺癌中双硫死亡通路相关基因的鉴定  
及预后模型的建立乾静<sup>1</sup>, 赵国文<sup>1</sup>, 杨俊俊<sup>1</sup>, 徐兴祥<sup>1</sup>, 高铭骏<sup>2</sup>, 王芳<sup>1</sup>, 潘唯<sup>1</sup>

(1. 扬州大学附属苏北人民医院, 江苏 扬州, 225000; 2. 大连医科大学, 辽宁 大连, 116000)

**摘要:** **目的** 建立肺腺癌 (LUAD) 与双硫死亡 (DS) 通路相关的基因 (DPRGs) 预后模型, 阐明其潜在的生物学机制。 **方法** LUAD 相关基因测序及临床信息源于公共数据库。使用基因集变异分析 (GSVA) 结果与癌症基因组图谱 (TCGA) 数据集中 mRNA 表达量的相关性筛选 DS 通路中显著活跃的基因。基于最小绝对收缩和选择算子 (LASSO) 分析和随机森林 (RF) 算法筛选出 DPRGs, 使用多因素 Cox 回归分析构建风险评分 (RS) 模型, 并通过基因表达综合数据库 (GEO) 进行验证。根据 RS 中位数将样本分为高、低风险组并进行分析。建立 7 个 DPRGs 的蛋白质-蛋白质互作 (PPI) 网络, 发现与其他蛋白互作关系最多的蛋白是乳酸脱氢酶 A (LDHA), 并进一步研究其功能及表达情况。 **结果** 本研究筛选共得到 7 个 DPRGs: *SLC2A1*、*LDHA*、*SNAI2*、*ACO2*、*FGF12*、*ANP32B* 和 *STI3*, 由以上基因构建的预后模型验证效能较高。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 4 个数据集中, 高风险组 LUAD 患者的总生存时间与低风险组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。高、低风险组差异表达基因富集分析发现, 差异基因于 p53 信号通路、细胞周期等通路富集。实时定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 及免疫组织化学法结果表明, 与正常组织相比, LUAD 组织中 LDHA 表达水平升高。 **结论** 基于 DPRGs 建立的预测模型能有效预测患者预后, 可能为 LUAD 患者的治疗和预后提供思路。

**关键词:** 双硫死亡通路; 基因集变异分析; 预后模型; 肺腺癌; 生物学过程; 乳酸脱氢酶 A

**中图分类号:** R 734.2; R 563.9; Q 812 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2024)14-001-06 **DOI:** 10.7619/jcmp.20240981

Identification of disulfidptosis pathway-related  
genes and construction of prognostic  
model in lung adenocarcinomaQIAN Jing<sup>1</sup>, ZHAO Guowen<sup>1</sup>, YANG Junjun<sup>1</sup>, XU Xingxiang<sup>1</sup>,  
GAO Mingjun<sup>2</sup>, WANG Fang<sup>1</sup>, PAN Wei<sup>1</sup>

(1. Northern Jiangsu People's Hospital Affiliated to Yangzhou University, Yangzhou, Jiangsu, 225000;

2. Dalian Medical University, Dalian, Liaoning, 116000)

**Abstract:** **Objective** To establish a prognostic model for lung adenocarcinoma (LUAD) based on genes associated with the disulfidptosis (DS) pathway, and to elucidate its potential biological mechanisms. **Methods** LUAD-related gene sequencing and clinical information were sourced from public databases. The correlation between results of gene set variation analysis (GSVA) and mRNA expression in The Cancer Genome Atlas (TCGA) dataset was used to screen genes that were significantly active in the disulfur death (DS) pathway. The Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) analysis and Random Forest (RF) algorithm were employed to screen out DS pathway prognosis-related genes (DPRGs) and multivariate Cox regression analysis was used to construct risk score (RS) model, which was validated using external GEO datasets. The samples were divided into high and low-risk groups based on the median score of RS. A protein-protein interaction (PPI) network corresponding to 7 DPRGs was established, with LDHA identified as the protein with the most interactions, thereby further investigating its function and expression patterns. **Results** In this study,

7 DPRGs were screened, including *SLC2A1*, *LDHA*, *SNAI2* and *ACO2*, *FGF12*, *ANP32B* and *ST13*. The prognostic model constructed based on these genes exhibited high validation efficiency. Kaplan-Meier survival analysis revealed significant differences in overall survival of patients between high-risk group and low-risk group in four datasets. Differential expression gene enrichment analysis between the high-risk and low-risk groups showed that these genes were enriched in pathways such as the p53 signaling pathway and cell cycle. Results of real-time quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR) and immunohistochemistry indicated that LDHA expression levels were elevated in LUAD tissue compared to normal tissues. **Conclusion** The LUAD model established based on DPRGs can effectively predict patients' prognosis, potentially offering insights into the treatment and prognosis of LUAD patients.

**Key words:** disulfidptosis pathway; gene set variation analysis; prognostic model; lung adenocarcinoma; biological processes; lactate dehydrogenase A

肺癌是临床最常见癌症之一,其发病率与病死率均居于全球癌症首位<sup>[1]</sup>。近年来,虽然分子靶向治疗及免疫治疗的研究深入使得肺癌患者的治疗方案有了越来越多的选择,但肺癌患者整体预后仍不佳<sup>[2]</sup>。肺腺癌(LUAD)是肺癌的一种常见亚型,病因及发病机制目前尚不完全明确,但通常与吸烟、职业暴露、空气污染、电离辐射、遗传和基因改变有关<sup>[3]</sup>。研究<sup>[4-7]</sup>发现,葡萄糖匮乏后,SLC7A11表达升高的细胞会积累异常量的胱氨酸和其他二硫化物,从而诱发二硫化物应激,随后二硫键逐步破坏肌动蛋白细胞骨架,进一步将细胞推入一个新的细胞死亡轨迹,称为“双硫死亡”(DS)。研究<sup>[8-9]</sup>发现,DS可延缓肾细胞癌的生长,但DS通路在LUAD中机制研究较少。本研究利用生物信息学方法构建LUAD与DS通路相关的基因预后模型及对其特征基因进行研究,以期为LUAD患者的临床结局预测及治疗提供新思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 组织样本和数据收集

从扬州大学附属苏北人民医院心胸外科患者获取LUAD和癌旁组织( $n=12$ ),并对12例原发性LUAD患者进行手术治疗。本研究遵循《赫尔辛基宣言》。本研究经医院伦理委员会批准(2021ky012-1),且入组前获得每例患者书面知情同意。

从UCSC Xena数据集<sup>[10]</sup>中提取了癌症基因组图谱(TCGA)-LUAD队列的基因表达数据和临床信息。对于外数据集,GSE50081、GSE32019、GSE37745队列的基因表达和临床信息从基因表达综合数据库(GEO)中获得。选取2

组数据库中统一的基因。此外,还排除了TCGA-LUAD队列中生存时间短于30 d的样本,最终得到493个样本。

### 1.2 DS通路相关mRNA的筛选

LIU X等<sup>[11]</sup>研究葡萄糖饥饿时将SLC7A11过表达的786-O细胞中gRNA的相对倍数变化作为NormZ评分,设置 $|NormZ| \geq 2.9$ 分的77个基因作为DS基因集。基因集变异分析(GSVA)<sup>[12]</sup>是一种非参数的无监督分析方法,主要用来评估芯片和转录组的基因集的富集结果,可以计算每个样本中基因集的富集分数,GSVA为每个样本的每个基因计算对的概率密度函数的积分(CDF)值,然后根据该值对基因进行排序,每个样本都有一个从大到小排序的基因列表,计算其在每个样本中的富集评分(ES)值。采用“cor.test”函数计算LUAD表达矩阵中每个样本的mRNA表达水平与DS基因集每个样本的ES的Spearman相关系数和P值,设置mRNA的过滤条件为 $|Spearman| > 0.4$ 和显著性水平为 $P < 0.05$ 得到的基因用于后续模型构建。

### 1.3 预后模型构建

将TCGA-LUAD队列作为训练集,采用单因素Cox回归分析并设置为显著性阈值( $P < 0.01$ )对上述基因进行进一步筛选。通过最小绝对收缩和选择算法(LASSO)分析设置随机数种子,使用glmnet包中的“glmnet”函数拟合Cox回归模型,采用10倍交叉验证确定21个与预后相关的基因。同时,使用“rfsrc”函数训练RF生存模型,取前30个特征基因。LASSO回归和随机森林分析结果的交叉点上的基因被确定为最终7个与DS通路相关的基因(DPRGs)。最后,根据Cox模型理论构建的风险评分(RS)基于如下公式<sup>[13]</sup>产生:

$RS = \text{ExpGene}_1 \times \beta_1 + \text{ExpGene}_2 \times \beta_2 + \text{ExpGene}_3 \times \beta_3 + \dots + \text{ExpGene}_n \times \beta_n$  (其中 Exp 表示表达水平,  $\beta$  表示多变量 Cox 的回归系数)。

### 1.4 预后模型的验证

利用 GEO 数据集验证 LUAD 预后模型效能。首先 TCGA-LUAD 中每个样本均进行 RS 评估<sup>[14]</sup>。根据 RS 中位数,将 LUAD 及 GEO 中样本分为高风险组和低风险组<sup>[15]</sup>。采用 Kaplan-Meier 法比较高风险组和低风险组生存差异,并绘制患者生存曲线,采用对数秩检验分析生存曲线差异<sup>[16]</sup>。绘制受试者工作特征(ROC)曲线(1、3、5 年),同时采用曲线下面积(AUC)来评价预测模型的准确度。列线图纳入年龄、性别、分期等临床信息用于综合评估 LUAD 患者的生存概率。

### 1.5 差异表达分析、功能富集分析及蛋白质相互作用(PPI)网络

利用 R 软件中的“limma”包进行差异表达分析,将差异基因进行基因本体生物过程(GOBP)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)功能富集分析<sup>[17]</sup>。然后,使用 STRING 在线工具构建选定基因的 PPI 网络<sup>[18]</sup>,该工具旨在预测蛋白质之间的关系。

### 1.6 实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)分析及免疫组织化学法(IHC)

收集 12 对 LUAD 患者肿瘤组织及癌旁正常组织样本,进行 qRT-PCR 分析测定基因 LDHA 表达水平,在人类蛋白图谱(HPA)数据库中下载

LUAD 及正常肺组织的 LDHA 免疫组化图片。IHC 是生存分析最常见的技术,可以根据免疫染色强度来定性确定蛋白质水平<sup>[19]</sup>。

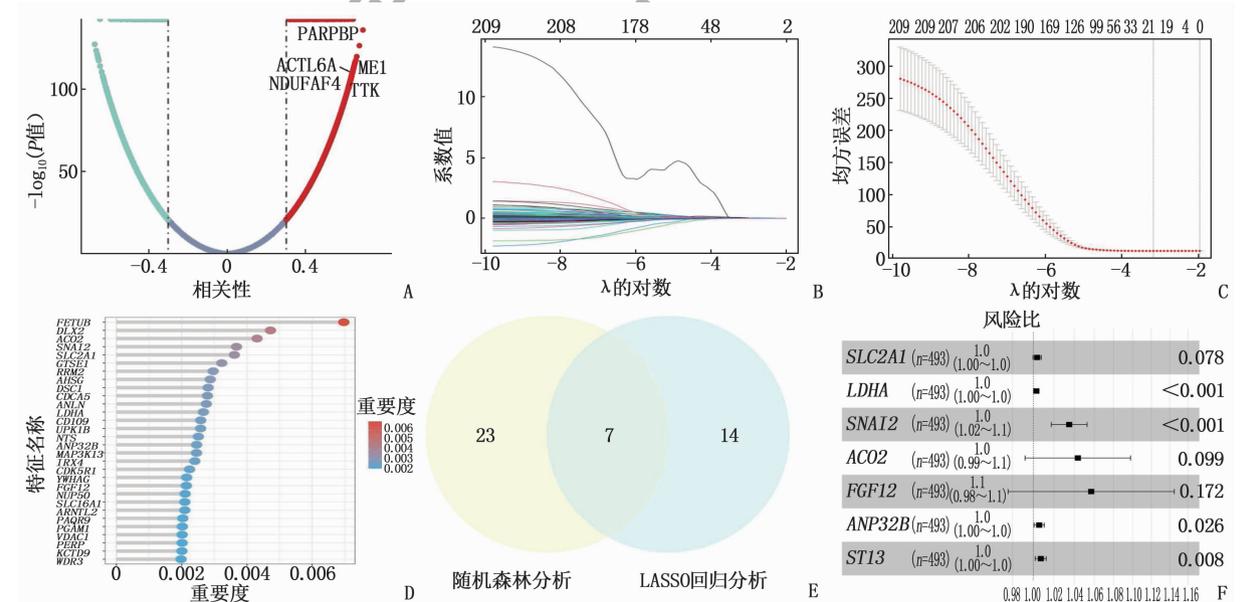
### 1.7 统计学处理

所有统计测试均使用 R 软件(4.1.3 版本)进行处理。使用“survival”包绘制 Kaplan-Meier 曲线以估计患者生存率,使用“survcomp”包计算危险比(HR),使用 Cox 风险比例回归模型进行单因素和多因素分析<sup>[20]</sup>。

## 2 结果

### 2.1 DPRGs 的筛选及预测模型的构建

前期研究中可知 77 个基因为 DS 基因集。在 TCGA-LUAD 数据集中,采用 GSVA 方法分析 ES 值与 mRNA 表达量的 Spearman 相关系数和 P 值,得到 2 193 个基因(图 1A)。通过单变量 Cox 回归分析进一步筛选后进行 LASSO 分析确定 21 个与预后相关的基因(图 1B、1C)。同时,筛选出 RF 算法中前 30 个特征基因(图 1D)。取两者交集得到 7 个基因 *SLC2A1*、*LDHA*、*SNAI2*、*ACO2*、*FGF12*、*ANP32B* 和 *STI3*(图 1E)用于构建最优预后风险评估模型。根据 Cox 模型的理论而构建的 RS 基于如下公式(图 1F)产生:  $RS = 1.004 \times SLC2A1 + 1.035 \times SNAI2 + 1.044 \times ACO2 + 1.057 \times FGF12 + 1.003 \times LDHA + 1.006 \times ANP32B + 1.007 \times STI3$ 。



A: GSVA 方法分析 ES 值与 mRNA 表达量的相关性分析; B、C: LASSO 回归预后模型的预后模型图及变量轨迹图;

D: RF 分析筛选前 30 与 DS 相关性高的基因; E: 基于 RF 分析与 LASSO 分析结果构建韦恩图;

F: 多因素 Cox 回归风险评估森林图。

图 1 基因筛选及预后模型构建

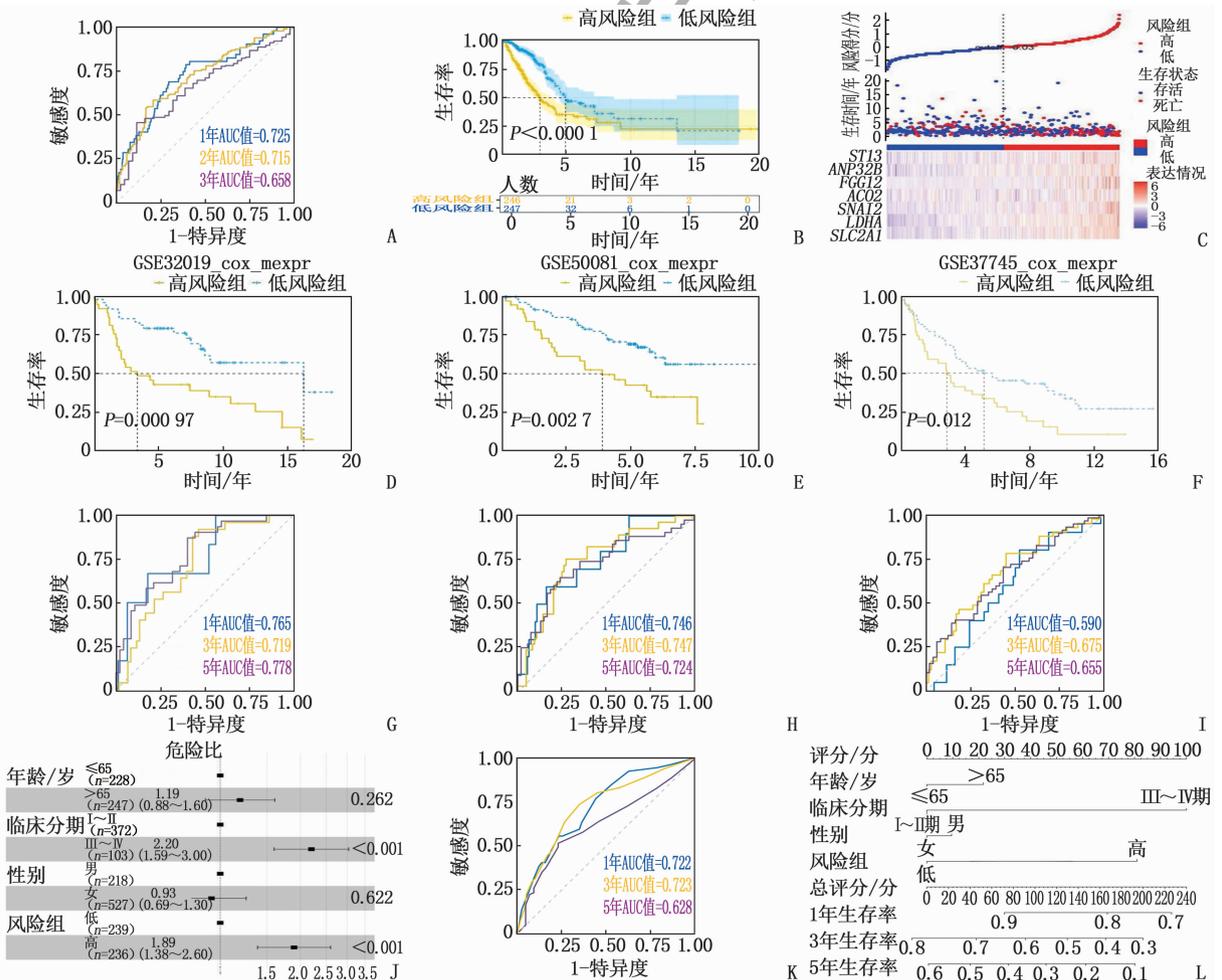
### 2.2 预后模型效能验证

通过上述风险评分公式的中位数,将 TCGA-LUAD 数据集及 3 个 GEO 数据集中 LUAD 样本分别分为高风险组和低风险组。TCGA-LUAD 数据集中高低风险组与患者预后生存状态的关系散点图显示,风险评分越高则死亡人数越多,与本研究构建的模型预测趋势一致。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,4 个数据集中,高风险组 LUAD 患者的总生存时间与低风险组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。4 个数据集的 ROC 曲线分析结果显示,TCGA-LUAD 数据集(训练集)1、3、5 年的 AUC 分别为 0.725、0.715 和 0.658。外部数据集 GSE32019 中,验证组 1、3、5 年的 ROC 曲线的 AUC 分别为 0.765、0.719 和 0.778。外部数据集 GSE50081 中,ROC 曲线的 1、3、5 年 AUC 分

别为 0.746、0.747 和 0.724。在外部数据集 GSE37745 中,ROC 曲线的 1、3、5 年 AUC 分别为 0.590、0.675 和 0.655。通过单因素和多因素 Cox 回归分析对风险评分和年龄、性别、病理分期等其因素进行评价,结果表明,风险评分为独立预后因素。结合临床数据和风险评分,构建列线图。临床数据与风险评估构建预测模型的 ROC 曲线中,1、3、5 年 AUC 分别为 0.722、0.723 和 0.628,见表 1、图 2。

表 1 单因素 Cox 回归分析临床数据与风险评分

特征	HR	95% CI	P
临床分期(III~IV对比I~II)	2.54	1.85~3.49	<0.001
年龄(>65岁对比≤65岁)	1.16	0.86~1.56	0.339
性别(女对比男)	0.89	0.66~1.20	0.444
风险组(高对比低)	2.13	1.57~2.91	<0.001



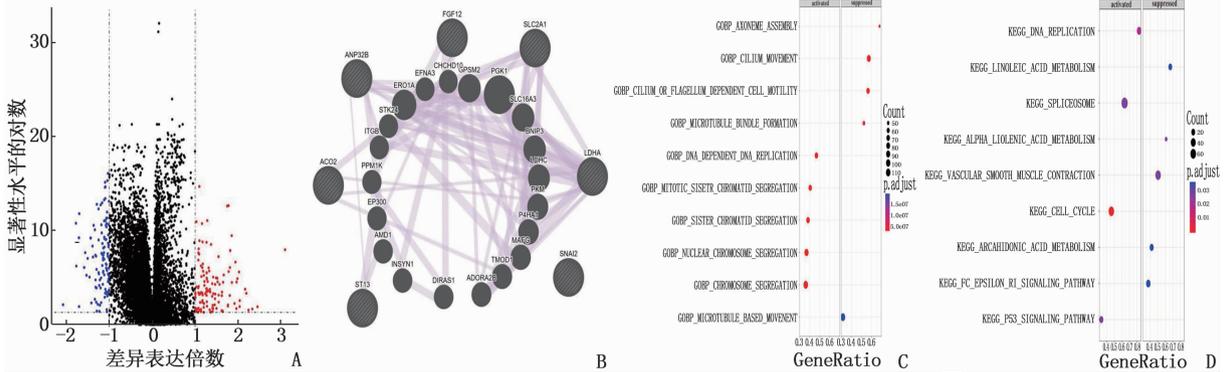
A: TCGA-LUAD 数据集 ROC 曲线; B、C: TCGA-LUAD 数据集 Kaplan-Meier 生存分析及高低风险组与患者预后生存状态的关系散点图; D、E、F: GEO 数据集中高低风险组 Kaplan-Meier 生存分析; G、H、I: GSE32019、GSE50081、GSE37745 外部数据集的 ROC 曲线; J: 多因素 Cox 分析; K: 临床数据与风险值构建列线图;

L: 临床数据与风险评估构建预测模型的 ROC 曲线。

图 2 验证预后模型效能

### 2.3 基因富集分析及 PPI 网络

高风险组和低风险组样本的基因差异表达分析见图 3A。KEGG 分析发现,差异表达基因主要参与 p53 信号通路、细胞周期通路等(图 3D)。



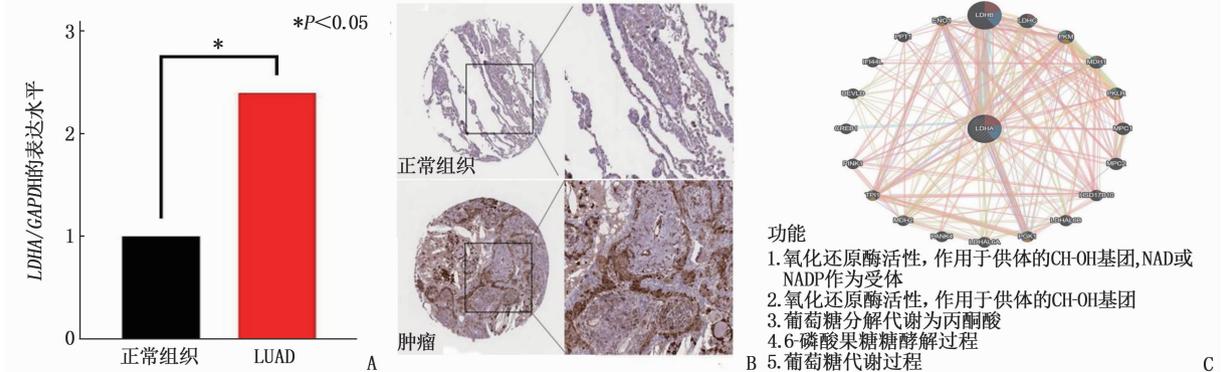
A: TCGA-LUAD 数据集中高、低风险组中差异基因的火山图; B: 基于 7 个 DPRGs 构建 PPI 网络; C、D: 差异表达基因的 GOBP 分析及 KEGG 分析。

图 3 高低风险组基因富集分析及 PPI 网络

### 2.4 基因 LDHA 在 LUAD 中表达验证及其 PPI 网络

采用 qRT-PCR 检测 LDHA 基因在 LUAD 中的表达,结果显示,LUAD 组织中 LDHA mRNA 表达较正常组织显著增高 ( $P < 0.05$ ) (图 4A)。在 HPA 数据库中下载 LUAD 与正常肺组织的免疫组化图片比较结果发现,LDHA 在 LUAD 中表达增

高(图 4B)。RNA 及蛋白质水平观察结果显示,LDHA 在 LUAD 中表达上调。PPI 网络结果表明,LDHA 在氧化还原酶活性、葡萄糖代谢过程中发挥作用;与 LDHA 相互作用的蛋白较多,包括 LDHB、LDHC、PKM、MDH1、PKLR、MPC1、MPC2、HSD17B10、LDHAL6B、PGK1 等(图 4C)。



A: 正常组织与 LUAD 组织中 LDHA 的 RNA 半定量条状图(以 GAPDH 为内参); B: 正常组织与 LUAD 中 LDHA 免疫组化图; C: LDHA 的 PPI 网络。

图 4 基因 LDHA 在 LUAD 中表达验证及其 PPI 网络

## 3 讨论

DS 是一种二硫化物应激诱导细胞死亡的机制<sup>[5]</sup>。很多研究者意识到 DS 对 LUAD 发生、发展有重要影响,然而对 LUAD 中 DS 通路相关 mRNA 的研究不足。通过 GSVA 分析方法对每个样本进行评分筛选与通路相关的基因,基于单因素 Cox 回归分析、LASSO 分析及随机森林算法最终筛选得到 7 个 DPRGs 并构建预后模型,多个外

部数据集验证模型效果预测性能较好,风险分组可以作为独立预后因素。

然而,针对 LUAD 中 DS 通路相关 mRNA 的深入研究尚显不足。为了填补这一空白,采用 GSVA 方法对每个样本进行评分,以筛选出与 DS 通路紧密相关的基因。随后,通过综合单因素 Cox 回归分析、LASSO 回归分析及随机森林算法最终选出 7 个 DPRGs,并基于这些基因构建了预后模型。该模型在多个外部数据集中得到了验

证,展现出优异的预测性能,进一步证明其风险分组可作为独立预后因素,为 LUAD 的预后评估提供了新的视角和工具。

最终筛选得到的 7 个 DPRGs 分别是 *SLC2A1*、*LDHA*、*SNAI2*、*ACO2*、*FGF12*、*ANP32B* 和 *ST13*。研究<sup>[21]</sup>表明, miR-199a-5p/*SLC2A1* 可能通过靶向 *SLC2A1* 在非小细胞肺癌(NSCLC)的发生、发展中发挥重要作用。长链非编码 RNA *DUXAP8* 通过抑制微小 RNA(miR)-409-3p<sup>[22]</sup> 来调节 *LDHA* 的表达,从而促进 NSCLC 的细胞活力、迁移和糖酵解。*SPANXA* 可作为 LUAD<sup>[23]</sup> 的上皮-间质转化(EMT)抑制剂。*ACO2* 被确定为铁稳态的调节因子<sup>[24]</sup>,可在 NSCLC 中发挥作用。*ANP32B* 作为肺癌的潜在致癌基因及临床治疗靶点,其作用已逐渐受到关注<sup>[25]</sup>。*FGF12* 则是与突变基因相关的 I 期非小细胞肺癌(NSCLC)特征基因之一,显示了其在疾病特定阶段的特异性<sup>[26]</sup>。*ST13* 是在 NSCLC 中,通过自噬相关基因(ARGs)预后模型识别出的一个特征基因,表明其在预测患者预后方面具有重要意义<sup>[27]</sup>。前期研究已经证实这些基因可能与肺癌的增殖、转移等生物学过程密切相关。

另外,本研究对高低风险组样本进行了差异表达分析。采用 GOBP 功能分析、KEGG 分析观察差异基因的富集情况,结果显示,差异基因主要在肿瘤与细胞增殖相关的通路富集,如有丝分裂核分裂通路、DNA 复制通路、细胞器裂变通路、细胞周期通路和 p53 信号通路等,说明 DS 通路可能对肿瘤细胞增殖方面有影响,7 个 DPRGs 建立的 PPI 网络图显示 *LDHA* 在其中相关性最强。

PPI 网络分析也发现, *LDHA* 在糖酵解过程中发挥重要作用。细胞利用糖酵解将葡萄糖转化为乳酸,这一过程虽然能够产生能量,但产能效率远不及三羧酸循环<sup>[28]</sup>。然而,肿瘤细胞却更倾向于依赖高效的糖酵解途径,因此通过增加葡萄糖转运蛋白或关键酶的表达以提高糖酵解效率,以便更有效地吸收营养物质并参与代谢<sup>[29]</sup>。在糖酵解的最后一步,乳酸和丙酮酸之间进行相互转化,而这一过程由 *LDH* 同工酶负责<sup>[30]</sup>。肿瘤细胞主要表达 *LDHA*, 其高表达不仅促进糖酵解,还导致乳酸的大量产生,从而改变肿瘤微环境,抑制免疫系统,使肿瘤更容易逃避免疫监测<sup>[28]</sup>。*LDHA* 抑制剂对乳酸产生、活性氧(ROS)产生和细胞周期停滞具有有效抑制作用<sup>[31]</sup>。因此,有望

作为一个治疗 LUAD 的靶点。

本研究首次系统地探讨了 LUAD 中与 DPRGs 有关的预后模型及特征基因,希望为后续机制研究提供思路。本研究样本量有限,可能会影响研究结果的准确性和可靠性。因此,建议在以后的研究中纳入更大规模样本,并在多样化、多平台数据集上进行进一步验证和优化,以提高预测模型的稳定性和适用性。

#### 参考文献

- [1] BADE B C, DELA CRUZ C S. Lung cancer 2020: epidemiology, etiology, and prevention[J]. Clin Chest Med, 2020, 41(1): 1-24.
- [2] YANG F J, DONG Z W, SHEN Y R, et al. Cribriform growth pattern in lung adenocarcinoma: more aggressive and poorer prognosis than acinar growth pattern[J]. Lung Cancer, 2020, 147: 187-192.
- [3] SAAB S, ZALZALE H, RAHAL Z, et al. Insights into lung cancer immune-based biology, prevention, and treatment[J]. Front Immunol, 2020, 11: 159.
- [4] MACHESKY L M. Deadly actin collapse by disulfidptosis[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(3): 375-376.
- [5] ZHENG T, LIU Q, XING F, et al. Disulfidptosis: a new form of programmed cell death[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 137.
- [6] ZHENG P J, ZHOU C T, DING Y M, et al. Disulfidptosis: a new target for metabolic cancer therapy[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 103.
- [7] LIU X G, ZHUANG L, GAN B Y. Disulfidptosis: disulfide stress-induced cell death[J]. Trends Cell Biol, 2024, 34(4): 327-337.
- [8] LIU X G, OLSZEWSKI K, ZHANG Y L, et al. Cystine transporter regulation of pentose phosphate pathway dependency and disulfide stress exposes a targetable metabolic vulnerability in cancer[J]. Nat Cell Biol, 2020, 22(4): 476-486.
- [9] LIU H R, TANG T. Pan-cancer genetic analysis of disulfidptosis-related gene set[J]. Cancer Genet, 2023, 278/279: 91-103.
- [10] TOMCZAK K, CZERWINSKA P, WIZNEROWICZ M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge[J]. Contemp Oncol, 2015, 19(1A): A68-A77.
- [11] LIU X G, NIE L T, ZHANG Y L, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis[J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(3): 404-414.
- [12] HÄNZELMANN S, CASTELO R, GUINNEY J. GSEA: gene set variation analysis for microarray and RNA-seq data[J]. BMC Bioinformatics, 2013, 14: 7.
- [13] PRENTICE R L, ZHAO S. Regression models and multivariate life-tables[J]. J Am Stat Assoc, 2021, 116(535): 1330-1345.

- [13] 刘熠燊, 夏坤, 赵鹏飞, 等. 运用麻黄升麻汤治疗支气管扩张症经验[J]. 中医杂志, 2023, 64(20): 2138-2141.
- [14] 殷露艳, 王明航, 李素云. 中医辨证治疗在支气管扩张症中的作用进展[J]. 中医研究, 2020, 33(1): 61-63.
- [15] 陈伟, 马强, 朱镇镇. 慢性阻塞性肺疾病合并支气管扩张症患者临床特征及预后相关因素分析[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(7): 72-75.
- [16] 宗慧琪, 胡哲恺, 王冰, 等. 反复急性加重的支气管扩张症 58 例患者临床特征及中医证候的相关性研究[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 1044-1048.
- [17] 苗青, 袁沙沙, 丛晓东, 等. 支气管扩张症的全程管理及中医诊治思路探讨[J]. 中医杂志, 2018, 59(18): 1560-1563, 1573.
- [18] 袁沙沙, 丛晓东, 苗青, 等. 支气管扩张症的中西医结合诊治思路与方法[J]. 吉林中医药, 2019, 39(4): 435-438, 452.
- [19] 杨聪宾, 樊茂蓉, 张燕萍, 等. 基于数据挖掘方法总结张燕萍教授治疗支气管扩张症用药经验[J]. 河北中医, 2018, 40(11): 1609-1613.
- [20] 黄海茵, 杨佩兰, 汤杰, 等. 扶正化痰清热法治疗支气管扩张症 46 例远期疗效观察[J]. 中医杂志, 2012, 53(10): 848-852.
- [21] 王冰, 袁沙沙, 樊茂蓉, 等. 中医药改善支气管扩张症稳定期患者气道黏液高分泌状态的优势[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 8(24): 208-212.
- [22] 袁沙沙, 石霞, 王冰, 等. 清补芩茎汤治疗稳定期支气管扩张症伴气道黏液高分泌患者的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 97-104.
- [23] 邱磊, 张少言, 岑俊, 等. 中医药治疗支气管扩张症研究进展与思考[J]. 中国中医药信息杂志, 2023, 30(4): 163-168.
- [24] 张欣怡, 张洪春. 论中医药治疗支气管扩张症[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1518-1521.
- [25] 莫丽莎, 朱伟, 兰智慧, 等. 国医大师洪广祥治疗支气管扩张症经验探析[J]. 中华中医药杂志, 2020, 6(12): 6105-6107.
- [26] 荣毅, 曲畅, 李国勤, 等. 李国勤教授辨治支气管扩张症经验总结[J]. 中国医药导报, 2019, 16(7): 120-123.
- [27] 陈奕杉, 刘清泉, 张淑文, 等. 基于数据挖掘分析刘清泉治疗支气管扩张症用药规律[J]. 北京中医药, 2021, 7(11): 1267-1270.
- [28] 范荣荣, 王大伟, 张忠德, 等. 基于数据挖掘探讨古籍中支气管扩张症的治疗规律[J]. 中国医药导报, 2022, 8(36): 117-121.
- [29] 刘城鑫, 洪森楷, 施妙璇, 等. 基于中医传承辅助平台探讨中医药治疗支气管扩张的证治规律[J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(10): 1244-1249.
- [30] 邱磊, 杨铭, 张少言, 等. 基于现代文献和数据挖掘探讨支气管扩张症的中医组方用药规律[J]. 结核与肺部疾病杂志, 2020, 1(4): 233-239.

(本文编辑: 梁琥 钱锋; 校对: 周娟)

(上接第 6 面)

- [14] SHI R, BAO X W, UNGER K, *et al.* Identification and validation of hypoxia-derived gene signatures to predict clinical outcomes and therapeutic responses in stage I lung adenocarcinoma patients[J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 5061-5076.
- [15] 周静, 王心悦, 李兆娜, 等. 肺腺癌自噬相关基因预后风险评分模型构建及验证[J]. 中国肺癌杂志, 2021, 24(8): 557-566.
- [16] 李鑫, 魏锶沛, 吕章艳, 等. 基于多组学数据构建肺腺癌预后相关风险预测模型[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版, 2018, 38(12): 1819-1825.
- [17] 汪迪. 基于液-液相分离建立肺腺癌预后模型并探索预后生物标志物[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2023.
- [18] SZKLARCZYK D, GABLE A L, LYON D, *et al.* STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [19] MAITY B, SHEFF D, FISHER R A. Immunostaining: detection of signaling protein location in tissues, cells and subcellular compartments[J]. *Methods Cell Biol*, 2013, 113: 81-105.
- [20] 崔桂鹏. 构建基于免疫相关基因对的非小细胞肺癌预后风险模型[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2021.
- [21] XU Y K, CHAI B S, WANG X Y, *et al.* miRNA-199a-5p/SLC2A1 axis regulates glucose metabolism in non-small cell lung cancer[J]. *J Cancer*, 2022, 13(7): 2352-2361.
- [22] YIN D H, HUA L, WANG J, *et al.* Long non-coding RNA DUXAP8 facilitates cell viability, migration, and glycolysis in non-small-cell lung cancer via regulating HK2 and LDHA by inhibition of miR-409-3p[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13: 7111-7123.
- [23] HSIAO Y J, SU K Y, HSU Y C, *et al.* SPANXA suppresses EMT by inhibiting c-JUN/SNAI2 signaling in lung adenocarcinoma[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(28): 44417-44429.
- [24] 闫娟, 张莹莹, 亓同钢. 铁调节蛋白 1 (IRP1/ACO1) 在疾病中的作用机制[J]. 临床医学进展, 2022, 12(2): 11662-11668.
- [25] LI T Z, WANG N, LI S J, *et al.* ANP32B promotes lung cancer progression by regulating VDAC1[J]. *Gene*, 2023, 859: 147200.
- [26] XU S, WANG Y Y, REN F, *et al.* Impact of genetic alterations on outcomes of patients with stage I nonsmall cell lung cancer: an analysis of the cancer genome atlas data[J]. *Cancer Med*, 2020, 9(20): 7686-7694.
- [27] ZHANG M Y, HUO C, LIU J Y, *et al.* Identification of a five autophagy subtype-related gene expression pattern for improving the prognosis of lung adenocarcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 756911.
- [28] 白雁, 郭心瑶, 秦启亮, 等. 肿瘤中乳酸脱氢酶 B 作用机制的研究进展[J]. 中国药科大学学报, 2023, 54(2): 172-179.
- [29] CHEN Q, XIN M, WANG L, *et al.* Inhibition of LDHA to induce eEF2 release enhances thrombocytopoiesis[J]. *Blood*, 2022, 139(19): 2958-2971.
- [30] XIANG S C, HUANG D, HE Q L, *et al.* Development of dual inhibitors targeting pyruvate dehydrogenase kinases and human lactate dehydrogenase A: high-throughput virtual screening, synthesis and biological validation[J]. *Eur J Med Chem*, 2020, 203: 112579.
- [31] DU M Y, YU T, ZHAN Q, *et al.* Development of a novel lactate dehydrogenase A inhibitor with potent antitumor activity and immune activation[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(9): 2974-2985.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋; 校对: 梁琥)