

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.02.016

铁死亡相关的 LncRNAs 在甲状腺癌中的预后价值及预后风险模型构建*

章 静¹ 王黎明² 周金宝² 刘 贺¹ 潘 越¹ 朱 峰^{2Δ}

(1 南京医科大学 江苏 南京 211166; 2 南京医科大学附属逸夫医院普外科 江苏 南京 211112)

摘要 目的:探讨铁死亡相关的长链非编码 RNAs (LncRNAs) 在甲状腺癌中的预后价值并构建预后风险模型。**方法:**从癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库下载甲状腺癌的转录本数据和临床数据,铁死亡相关的基因数据集是从铁死亡数据库 (<http://www.zhounan.org/ferrdb/>) 下载的 259 个基因集。得到铁死亡相关 LncRNAs, 与患者临床信息合并后,通过单因素 Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 生存分析两种方法得到与甲状腺癌预后相关的铁死亡 LncRNAs, 通过 R 的 survival 包构建 COX 模型以此来建立最佳预后风险模型并予以验证。**结果:**获得 30 个铁死亡相关的 LncRNAs, 多因素 cox 分析得到 10 个与甲状腺癌预后相关的铁死亡 LncRNAs, 包括 AL136366.1、AL162231.2、CRNDE、AC004918.3、LINC02471、AC092279.1、AC046143.1、LINC02454、DOCK9-DT、AC008063.1。Kaplan-Meier 生存分析表明高风险组预后较差。单因素和多因素 Cox 分析表明风险评分可以作为独立预后因子。KEGG 通路富集分析发现,差异基因可能与嘧啶代谢、核苷酸切除修复、NOTCH 信号通路等通路有关。**结论:**通过生物信息学方法筛选出 10 个与甲状腺癌预后的铁死亡相关 LncRNAs, 并成功构建预后风险模型。

关键词: 甲状腺癌; 铁死亡; LncRNAs; 生物信息学; 预后; 风险模型

中图分类号: R736.1 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2022)02-282-07

Prognostic Value and Prognostic Risk Modeling of Ferroptosis-Related LncRNAs in Thyroid Cancer*

ZHANG Jing¹, WANG Li-ming², ZHOU Jin-bao², LIU He¹, PAN Yue¹, ZHU Feng^{2Δ}

(1 Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 211166, China;

2 General Surgery, Yifu Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu, 211112, China)

ABSTRACT Objective: To explore the prognostic value of ferroptosis-related long chain non-coding RNAs (LncRNAs) in thyroid cancer and construct a prognostic risk model. **Methods:** Thyroid cancer transcripts and clinical data were downloaded from the Cancer Genome Atlas (TCGA) database, ferroptosis-related gene data set from the iron database (<http://www.zhounan.org/ferrdb/>) to download a set of 259 genes. The ferroptosis-related LncRNAs were obtained, after combining with clinical information of patients, the LncRNAs associated with thyroid cancer prognosis were obtained by univariate Cox regression analysis and Kaplan-Meier survival analysis. The COX model was constructed by the survival package of R to establish the optimal prognostic risk model and verify it. **Results:** 30 ferroptosis-related LncRNAs were obtained, and 10 ferroptosis-related LncRNAs were found to be associated with thyroid cancer prognosis by multivariate cox analysis, including AL136366.1, AL162231.2, CRNDE, AC004918.3, LINC02471, AC092279.1, AC046143.1, LINC02454, DOCK9-DT, AC008063.1. Kaplan-Meier survival analysis showed that the high-risk group had a poor prognosis. Univariate and multivariate Cox analysis showed that risk score could be an independent prognostic factor. KEGG pathway enrichment analysis revealed that the differential genes may be related to pyrimidine metabolism, nucleotide excision and repair, and NOTCH signaling pathway and so on. **Conclusion:** Bioinformatics methods are used to screen out 10 ferroptosis-related LncRNAs associated with thyroid cancer prognosis, and the prognostic risk model is successfully constructed.

Key words: Thyroid cancer; Ferroptosis; LncRNAs; Bioinformatics; Prognostic; Risk model

Chinese Library Classification(CLC): R736.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2022)02-282-07

前言

甲状腺癌是内分泌器官中最常见的恶性肿瘤,是女性患者第 5 大常见癌症^[1]。研究表明,2018 年,全世界就有超过 55 万

人被诊断患有甲状腺癌^[2]。由于甲状腺癌生物学行为的惰性,其临床表现与良性甲状腺疾病无明显差异,这往往导致误诊和治疗不及时。此外仍然有约 20% 的甲状腺癌患者在 10 年内经历了复发和远处转移^[3]。现如今,随着高通量测序技术和生物信息

* 基金项目:南京医科大学科技发展基金一般项目(NMUB2018302);江苏省自然科学基金青年基金项目(BK20171049)

作者简介:章静(1995-),男,硕士研究生,从事普外方向的研究,E-mail: jasonzhangj1121@163.com

Δ 通讯作者:朱峰(1971-),男,博士,副教授,硕士研究生导师,主任医师,从事普外方向的研究,E-mail: zhufeng@njmu.edu.cn

(收稿日期:2021-06-13 接受日期:2021-07-07)

学的发展,越来越多的基因被确定为癌症的诊断和治疗生物标记物,为提高癌症的早期发现率以及降低死亡率发挥了作用。铁死亡是由 Stockwell 在 2012 年提出一种新的细胞程序性细胞死亡方式,其主要的特点是亚铁离子介导的氧自由基产生,导致细胞膜中的多不饱和脂肪酸发生过氧化,引起膜的破裂引起细胞死亡^[4]。近年来,随着对铁死亡的研究,发现越来越多的癌症的发生发展与之有关,这也为癌症的治疗提供了新的方向^[5,6]。长链非编码 RNA(long noncoding RNAs, LncRNAs)是一类转录本长度超过 200nt 的 RNA 分子的总称,虽然其不能在细胞中编码蛋白质,但仍然在体内发挥特别的功能,如染色质及基因组修饰、转录调控、核内运输等^[7]。近年来,LncRNA 与铁死亡的相互作用也被广泛研究,如 LncRNA MT1DP 通过调节 miR-365a-3p/NRF2 轴来增加非小细胞肺癌对铁死亡的敏感性^[8];上调 LncRNA LINC00336 可抑制肺癌的铁死亡^[9]。目前铁死亡及其相关的 LncRNAs 在甲状腺癌中作用尚不清楚,本文将使用生物信息学方法构建甲状腺癌铁死亡相关 LncRNAs 独立预后因素的风险模型,以此为甲状腺癌的预后提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 数据的获取与处理

从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)下载甲状腺癌的转录本数据及相应的患者临床数据,其中转录本数据包括 510 例癌组织和 58 例正常组织,临床数据包括完整的 279 例患者数据。铁死亡相关的基因数据集是从铁死亡数据库(<http://www.zhounan.org/ferrdb/>)下载的 259 个基因集。

1.2 铁死亡相关的 LncRNAs 的筛选

本文通过 R 的 limma 包 Person 相关分析来构建 LncRNAs 和铁死亡相关基因之间的共表达,即为铁死亡相关的 LncRNAs。其筛选标准为:相关系数 $r \geq 0.3$, $P < 0.001$,筛选出的结果用 Cytoscape 3.7.2 进行可视化。

1.3 预后相关的铁死亡 LncRNAs 的筛选

上述得到的铁死亡相关的 LncRNAs,与患者临床信息合并后,通过单因素 Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 生存分析两种方法得到与甲状腺癌预后相关的铁死亡 LncRNAs,筛选的标准为 $P < 0.05$ 。接着本研究通过 R 的 survival 包来构建 COX 模型,以此来建立最佳预后风险模型,并通过以下公式计算了风险评分。

$$\text{Risk score} = \text{coef}(\text{lncRNA1}) \times \text{expr}(\text{lncRNA1}) + \text{coef}(\text{lncRNA2}) \times \text{expr}(\text{lncRNA2}) + \dots + \text{coef}(\text{lncRNA}_n) \times \text{expr}(\text{lncRNA}_n)。$$

1.4 受试者操作特征(ROC)曲线绘图和独立的预后分析

采用 R 软件中的 survival 包进行单变量和多变量 Cox 分析,以评估生存预后与临床因素和风险评分的关系。为了评价不同临床因素和风险评分对生存时间的预测准确性,本研究使用 R 软件中的 ROC 包绘制了时间依赖性 ROC 曲线。其中 ROC 曲线下面积(AUC)在 1.0 和 0.5 之间。在 $\text{AUC} > 0.5$ 的情况下,AUC 越接近于 1,说明诊断效果越好。AUC 在 0.5~0.7 时有较低准确性,AUC 在 0.7~0.9 时有一定准确性,AUC 在 0.9 以上时有较高准确性。

1.5 基因集富集分析

为了确定高风险组和低风险组之间不同的功能表型,本研

究进行了基因集富集分析(Gene set enrichment analysis, GSEA) 4.0.3 (<https://www.broadinstitute.org/gsea/index.jsp>)。根据风险评分将 TCGA 数据集中的甲状腺癌样本分为两组,以此来进行 KEGG 分析。这项研究包括 1000 个随机样本排列和 $\text{FDR } P < 0.25$ 被认为具有统计学意义。所有其他参数均根据其默认值设置。

1.6 统计学分析

所有统计分析均使用 R 软件(版本 4.0.3)进行。Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 生存分析得到与甲状腺癌预后相关的铁死亡 LncRNAs,通过 R 的 survival 包构建 COX 模型以此来建立最佳预后风险模型。此外用 Cytoscape3.7.2 进行 10 个具有预后价值的铁死亡相关 LncRNAs-mRNAs 共表达网络的可视化。使用 ROC 曲线评估风险评分对甲状腺癌患者预后的预测敏感性和特异性,所有的 P 值小于 0.05 提示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 筛选出在甲状腺癌中具有显著预后价值的铁死亡相关 LncRNAs

通过构建铁死亡相关的 mRNA 和 LncRNA 共表达网络,共获得了 1289 个铁死亡相关的 LncRNAs。其中,Cox 比例风险分析和 Kaplan-Meier 分析显示,30 个铁死亡相关 LncRNAs 与甲状腺癌患者的生存显著相关($P < 0.05$)。此外,多变量 Cox 分析从上述 30 个具有预后意义的铁死亡相关的 LncRNAs 中筛选出 10 个 LncRNAs (详细的信息见表 1);其中高风险的 LncRNAs 有 4 个,分别为:AL162231.2、CRNDE、AC004918.3、LINC02454;低风险有 6 个,分别为:AL136366.1、LINC02471、AC092279.1、AC046143.1、DOCK9-DT、AC008063.1。本研究利用这 10 个 LncRNAs 建立了最佳的预后风险模型,根据风险评分公式,计算出风险得分为: $\text{Risk score} = (0.464 * \text{AL162231.2}) - (0.588 * \text{AL136366.1}) + (0.282 * \text{CRNDE}) + (2.246 * \text{AC004918.3}) - (0.055 * \text{LINC02471}) - (2.869 * \text{AC092279.1}) - (1.201 * \text{AC046143.1}) + (1.043 * \text{LINC02454}) - (0.100 * \text{DOCK9-DT}) - (1.655 * \text{AC008063.1})$ 。接着建立了 10 个具有预后价值的铁死亡相关 LncRNAs-mRNAs 的可视化共表达网络(见图 1),然后本研究利用 Cytoscape 3.7.2 进行可视化(见图 2)。

2.2 铁死亡相关 LncRNAs 作为甲状腺癌患者独立预后因素的风险模型评价

本研究使用上述公式计算每位甲状腺癌患者的预后风险评分,然后以中位得分为分界点,将患者分为高风险组和低风险组。其中所有的甲状腺癌的生存状态和生存期分布,风险评分见图 3-4,从中可以看出随着患者的风险增大,风险得分越高,死亡率就越高。图 5 的铁死亡相关的 LncRNAs 的表达热图可以看出 AL136366.1、LINC02471、AC092279.1、AC046143.1、DOCK9-DT、AC008063.1 在高风险的患者中低表达,在低风险的患者中 L162231.2、CRNDE、AC004918.3、LINC02454 高表达。Kaplan-Meier 生存曲线显示,高风险组甲状腺癌患者的总生存期(Overall survival, OS)明显差于低风险组($P < 0.001$),见图 6。为评估预后特征的敏感性和特异性而绘制的 1 年和 3 年 OS 率 ROC 曲线显示 AUC 分别为 0.934 和 0.932 (见图 7)。表明 10 个铁死亡相关的 LncRNAs 所构建的风险模型可用于预测

甲状腺癌患者的预后。接着为了评估上述 10 个与铁死亡相关的 LncRNAs 生存模型是否为甲状腺癌患者的独立预后因素,本研究对风险评分和临床预后因素进行了单因素和多因素 Cox 回归分析,其中临床预后因素包括:年龄、性别、分期、T、N、M。在单变量 Cox 回归分析中,风险评分的风险比(Hazard ratio,HR)为 1.015(95%CI1.007-1.023)($P<0.001$),多变量 Cox 回归分析显示风险评分的 HR 为 1.066 (95%CI1.027-1.106)($P<0.$

001),提示 10 个铁死亡相关 LncRNAs 的风险模型是甲状腺癌独立的预后因素,见图 8。为了评估风险评分对甲状腺癌患者预后的预测敏感性和特异性,计算风险评分的 AUC,其 AUC 值为 0.914,与年龄的 AUC 相似,明显高于其他临床病理因素的 AUC(见图 9),表明 10 个铁死亡相关 LncRNAs 对甲状腺癌的预后风险模型相当可靠。

表 1 10 种与预后有关的铁死亡相关的 LncRNAs 详细信息
Table 1 Details of 10 ferroptosis-related LncRNAs associated with prognosis

Gene	KM	B	SE	HR	HR.95L	HR.95H	P value
AC004918.3	0.012	1.046	0.381	2.846	1.348	6.010	0.006
AC008063.1	0.004	-1.765	0.636	0.171	0.049	0.596	0.006
AC046143.1	0.040	-1.591	0.629	0.204	0.059	0.699	0.011
AC092279.1	0.021	-1.376	0.628	0.253	0.074	0.864	0.028
AL136366.1	0.049	-0.854	0.350	0.426	0.215	0.845	0.015
AL162231.2	0.020	0.345	0.174	1.412	1.003	1.987	0.048
CRNDE	0.010	0.378	0.101	1.459	1.197	1.780	0.000
DOCK9-DT	0.007	-0.105	0.044	0.900	0.826	0.980	0.016
LINC02454	0.015	-0.451	0.203	0.637	0.428	0.948	0.026
LINC02471	0.020	-0.069	0.030	0.934	0.881	0.989	0.020

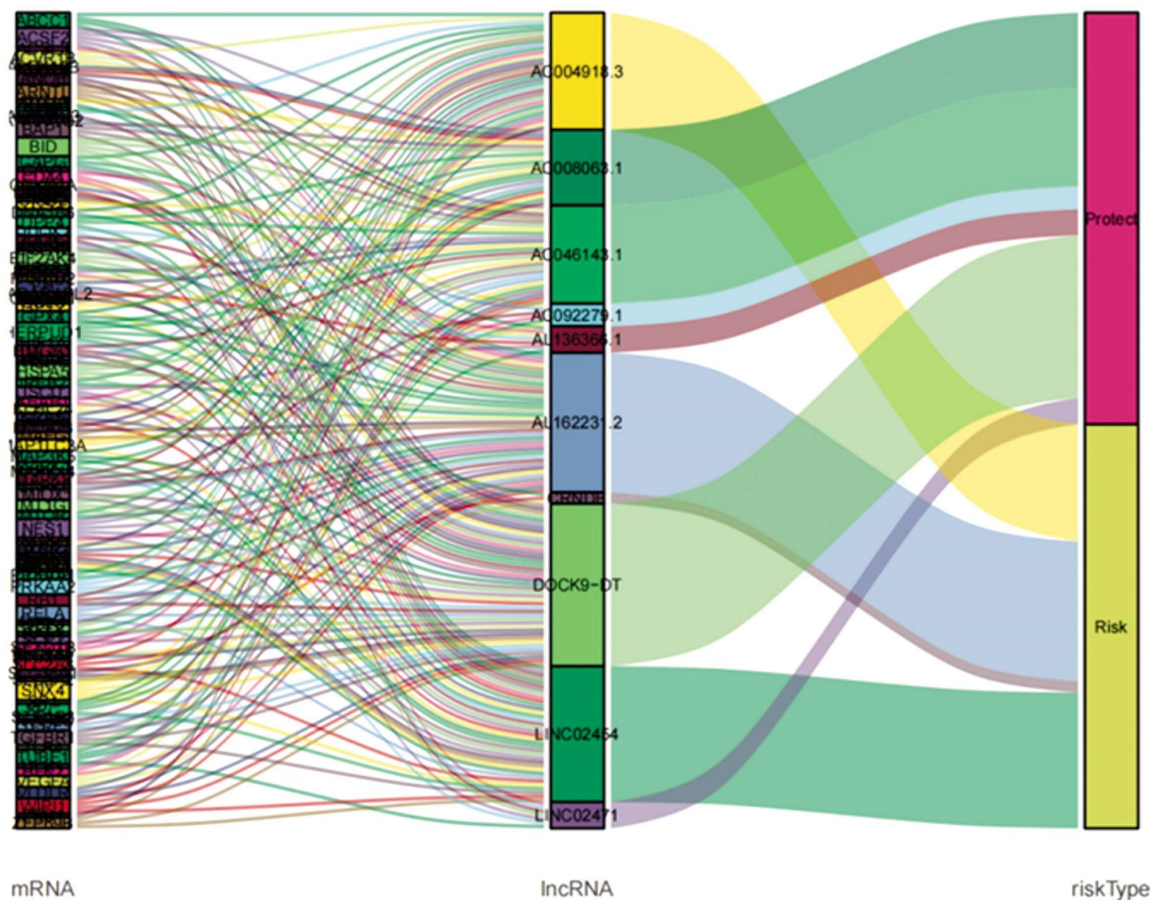


图 1 LncRNAs 与铁死亡基因共表达的桑基图

Fig. 1 Sangqi diagram of co expression of LncRNAs and ferroptosis gene

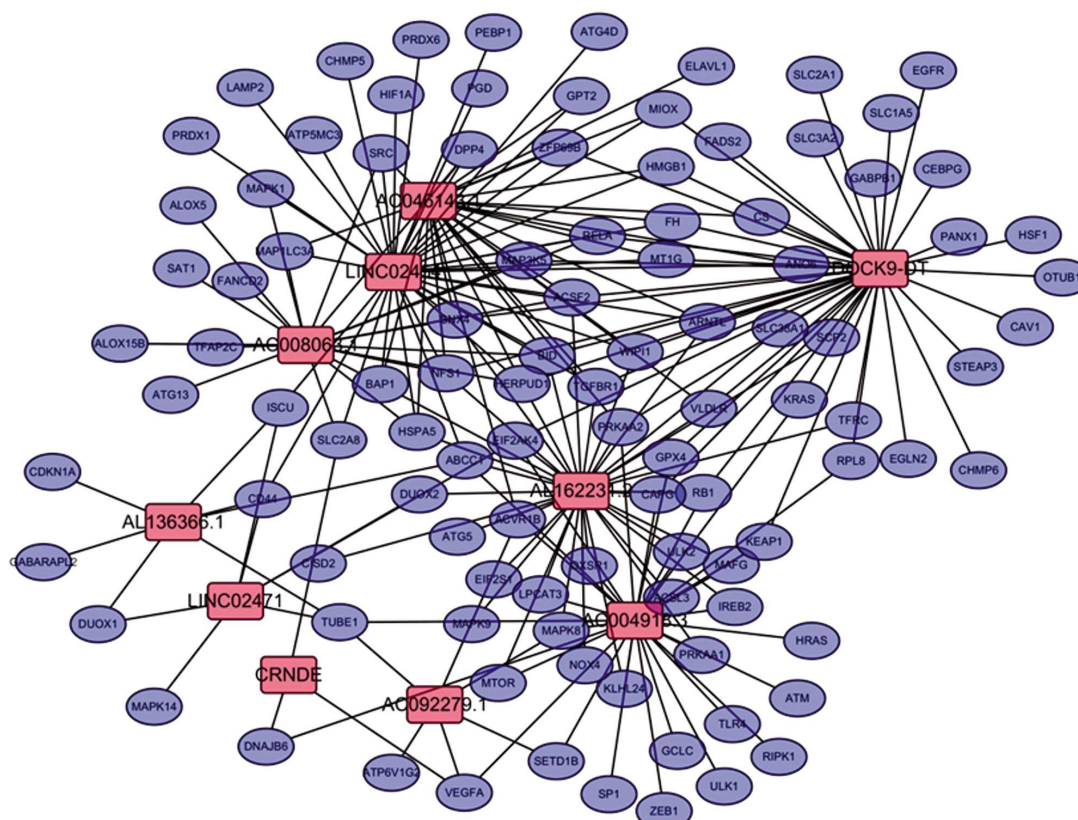


Fig. 2 Co expression network of LncRNAs and ferroptosis genes
Note: red represents LncRNAs, and blue represents ferroptosis gene.

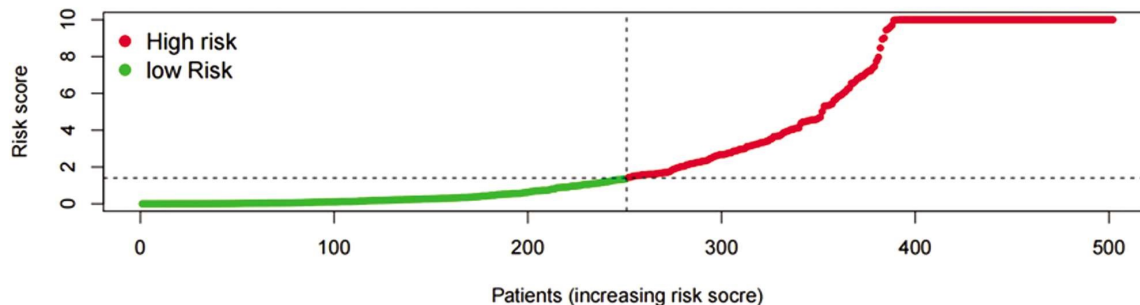


Fig. 3 Distribution of survival status and survival period.

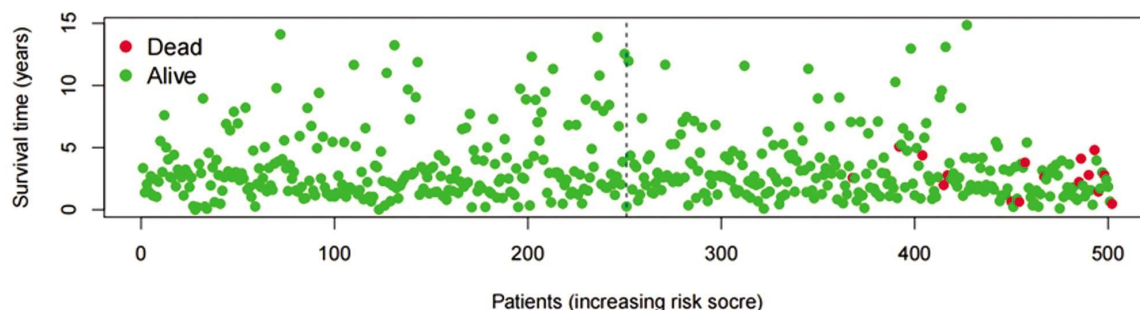


图 4 风险评分
Fig. 4 Risk score

2.3 功能分析

本研究将铁死亡相关 LncRNAs 的高危组和低危组数据输入 GSEA 中。结果显示,6 条通路在低风险组中显著富集,与噬

啉代谢、核苷酸切除修复、NOTCH_信号通路等有关(错误发现率: $P<0.25$)(见图10)。这可能是铁死亡相关的 LncRNAs 作用的途径,为未来的甲状腺癌靶向治疗提供依据。

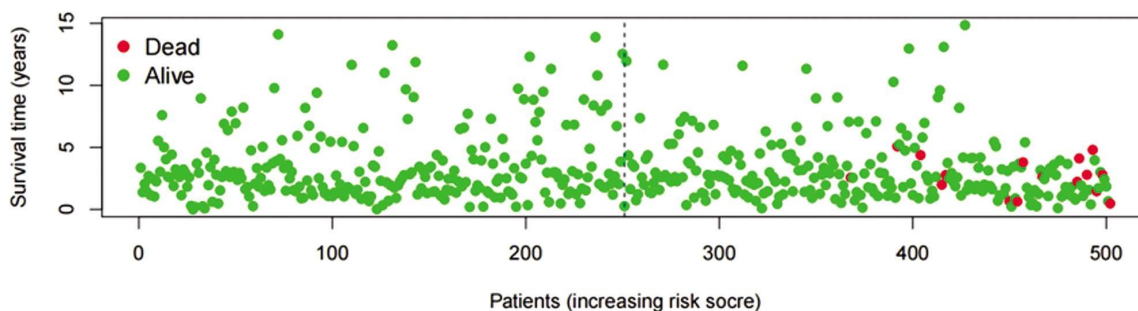


图5 铁死亡相关的 LncRNAs 的表达热图

Fig. 5 Heat map of expression of ferroptosis-related LncRNAs

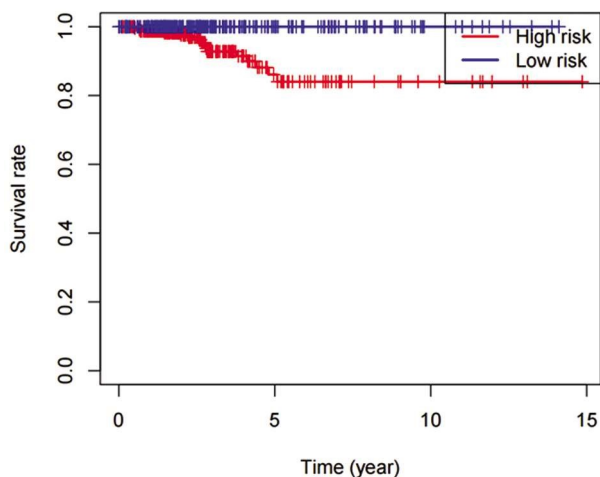


图6 甲状腺癌患者高低风险的 OS

Fig.6 OS of patients with high and low risk of thyroid cancer

3 讨论

铁死亡是一种以铁离子为载体、以非凋亡形式来调节细胞死亡的过程,其不同于凋亡在细胞的线粒体体积缩小、线粒体嵴消失,而细胞膜和细胞核没有发生变化^[10-12]。近年来,越来越多的研究发现铁死亡与肿瘤的发生发展有关^[13-15]。文献报道,传统的化疗药如顺铂、阿柔比星等和铁死亡的诱导剂联用,然后通过诱导肿瘤细胞铁死亡从而增加其化疗效果^[16-18]。此外,铁死亡还可以通过调节免疫细胞不同的表型和功能从而发挥不同的生理作用^[19]。随着人们对 LncRNA 的研究,发现其与铁死亡基因之间存在相互作用的关系。例如,LncRNAs 的靶基因 SLC7A11 是铁死亡的关键基因,可被 XAV939 下调,从而抑非小细胞肺癌的发展^[20]。细胞质中的 LncRNA P53RRA 可影响某些代谢基因转录,并通过激活 P53 促进铁死亡^[21],P53RRA 增

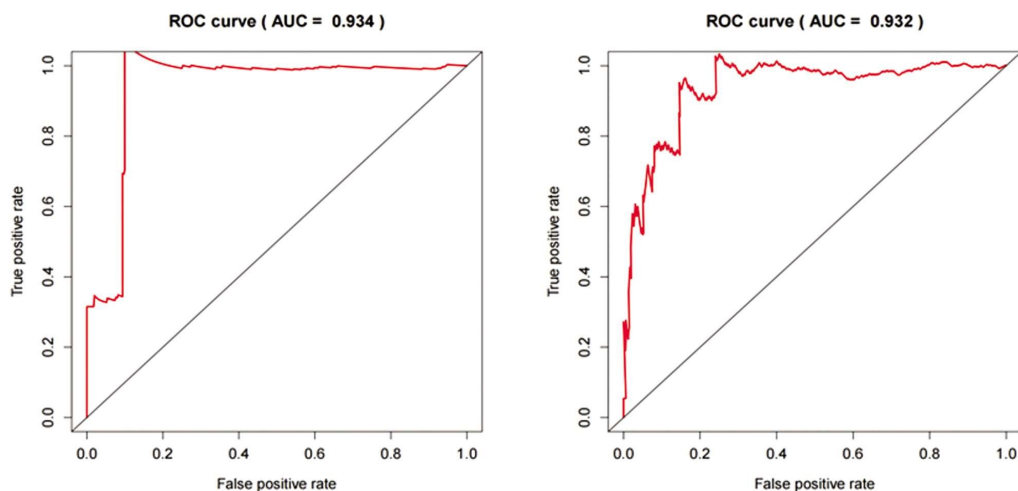


图7 时间依赖性 ROC 曲线分析

Fig.7 Time dependent ROC curve analysis

强 erastin 诱导的生长抑制,同时增加细胞内铁和脂质 ROS 的浓度,这与非小细胞肺癌中的铁死亡相关。LNCRNAINC00336 是铁死亡的关键抑制剂,通过与 ELAVL1 相互作用降低细胞内铁和脂质 ROS 水平,在肺癌中发挥抗肿瘤作用^[22]。LncRNA PVT1 通过 PVT1/miR-150/HIG2 轴调节肝细胞癌中铁死亡的平衡^[23]。这些证据表明,铁死亡相关的 LncRNAs 是铁死亡的关键调节因子,可能是甲状腺癌治疗和预后的有效靶点和特异性标记物。

故本文通过一系列的生物信息学方法将 LncRNAs 与铁死

亡基因进行相关性分析,得到铁死亡相关 LncRNAs 与患者临床信息合并后,通过单因素 Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 生存分析获得与甲状腺癌预后相关的铁死亡 LncRNAs,接着通过 R 的 survival 包来构建 COX 模型,以此来建立最佳预后风险模型并予以验证,最后得出 10 个铁死亡有关的 LncRNAs,分别为:AL136366.1、AL162231.2、CRNDE、AC004918.3、LINC02471、AC092279.1、AC046143.1、LINC02454、DOCK9-DT、AC008063.1。其中 CRNDE 已经被证实许多癌症如非小细胞肺癌、前列腺癌、结直肠癌、肝癌、胃癌、胶质瘤等中高表达,从而

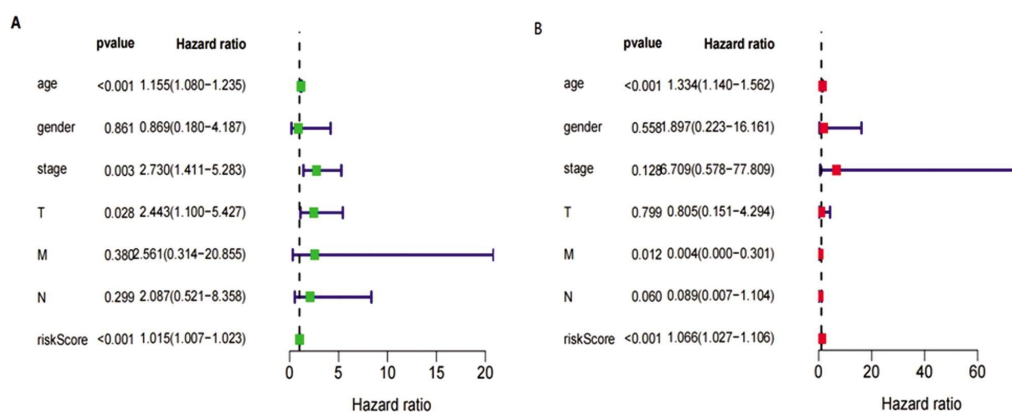


图 8 Cox 回归分析风险评分的 HR

Fig.8 HR of Cox regression analysis risk score

Note: A: univariate Cox regression analysis. B: Multivariate Cox regression analysis.

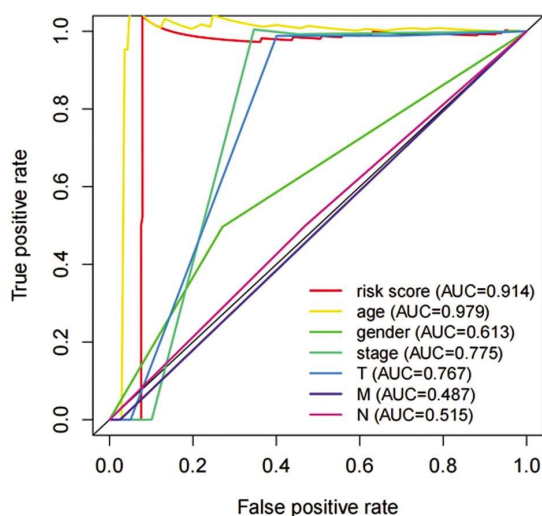


图 9 风险评分的 ROC 曲线分析

Fig.9 ROC curve analysis of risk score

参与多种癌症的增殖、凋亡、侵袭和转移等生物学过程^[24-26]。研究表明 CRNDE 还可以通过 PI3K/Akt/mTOR 和 Raf/MAPK 途径受胰岛素和胰岛素样生长因子(IGF)调控,从而影响糖代谢和肿瘤的微环境^[27]。LINC02454 在甲状腺癌组织中高度表达,此外,还发现它与甲状腺乳头状癌患者较差的无病生存率相关^[28]。LINC02471 被发现可以通过直接靶向 miR-375 来调节甲状腺癌细胞的生物学行为^[29]。一项关于 DOCK9-DT 的甲状腺癌研究发现其可能是用于诊断和判断预后的生物标志物^[30],其余 6 个尚未在肿瘤中有所研究。KEGG 通路富集分析发现,差异基因可能与嘧啶代谢、核苷酸切除修复、NOTCH_ 信号通路等通路有关。本研究通过初步探讨了铁死亡相关 LncRNAs 与甲状腺预后之间的关系,发现 10 个铁死亡相关 LncRNAs 可能与甲状腺预后相关,可能为甲状腺癌的分组靶点的研究提供了新的途径。

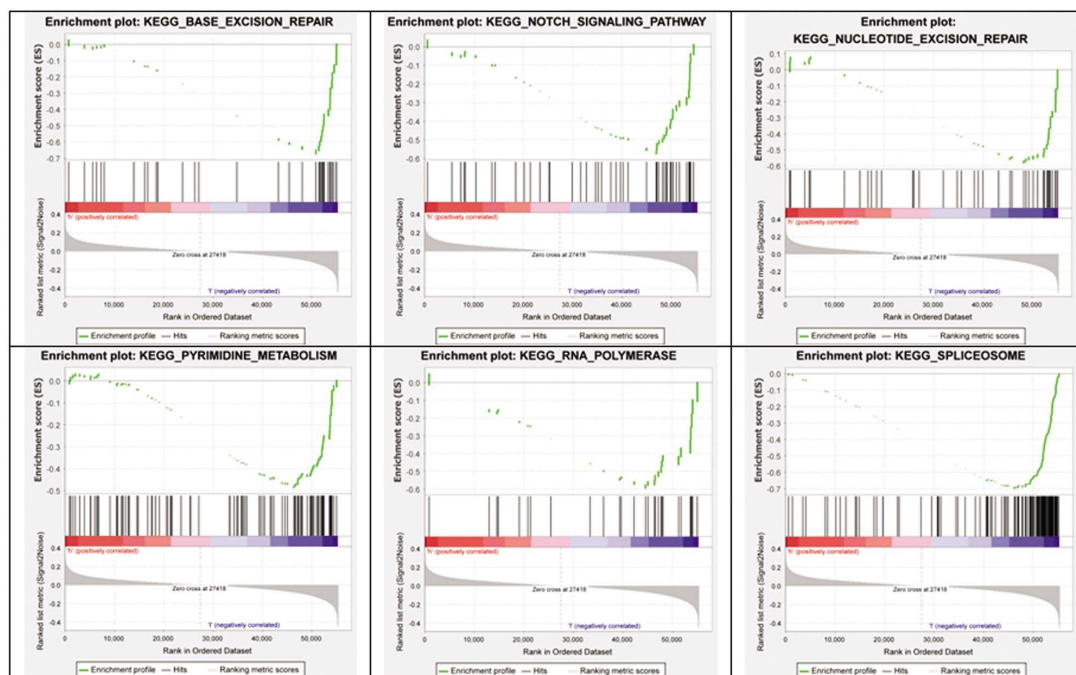


图 10 GESA 显示的 6 条相关通路

Fig.10 6 related pathways shown by GESA

综上,本研究通过生物信息学方法筛选出10个与甲状腺癌预后的铁死亡相关LncRNAs,并成功构建预后风险模型。然而,本研究仍存在局限性,未探讨铁死亡相关LncRNAs的表达与临床病理因素的关系。为了进一步验证本研究的生物信息学预测结果,需要对10个铁死亡相关LncRNAs进行深入研究,包括功能实验和分子机制。

参考文献(References)

- [1] Cao W, Chen HD, Yu YW, et al. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791
- [2] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424
- [3] Janovitz T, Barletta JA. Clinically Relevant Prognostic Parameters in Differentiated Thyroid Carcinoma [J]. *Endocr Pathol*, 2018, 29(4): 357-364
- [4] Stockwell BR, Friedmann Angeli JP, Bayir H, et al. Ferroptosis: A Regulated Cell Death Nexus Linking Metabolism, Redox Biology, and Disease[J]. *Cell*, 2017, 171(2): 273-285
- [5] 徐飞, 陈维达, 郭溟浩, 等. 铁死亡调控机制及在肺癌治疗中的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2021, 41(3): 442-447
- [6] 侯晨阳, 胡艳玲, 黄代政, 等. 基于TCGA研究铁死亡相关基因对乳腺癌患者的预后 [J]. *广西大学学报 (自然科学版)*, 2020, 45(6): 1498-1507
- [7] Beermann J, Piccoli MT, Viereck J, et al. Non-coding RNAs in Development and Disease: Background, Mechanisms, and Therapeutic Approaches[J]. *Physiol Rev*, 2016, 96(4): 1297-1325
- [8] Gai C, Liu C, Wu X, et al. MT1DP loaded by folate-modified liposomes sensitizes erastin-induced ferroptosis via regulating miR-365a-3p/NRF2 axis in non-small cell lung cancer cells [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(9): 751
- [9] Wang M, Mao C, Ouyang L, et al. Long noncoding RNA LINC00336 inhibits ferroptosis in lung cancer by functioning as a competing endogenous RNA[J]. *Cell Death Differ*, 2019, 26(11): 2329-2343
- [10] 张天赐, 郭婷, 孙秀璇, 等. 铁死亡相关基因 ACSL4、TFRC 及 Hippo 通路关键分子 YAP 在间皮瘤组织中的表达及意义 [J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(9): 1617-1622, 1606
- [11] Wu J, Wang Y, Jiang R, et al. Ferroptosis in liver disease: new insights into disease mechanisms[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1): 276
- [12] Zhao X, Chen F. Propofol induces the ferroptosis of colorectal cancer cells by downregulating STAT3 expression [J]. *Oncol Lett*, 2021, 22(5): 767
- [13] Lin HY, Ho HW, Chang YH, et al. The Evolving Role of Ferroptosis in Breast Cancer: Translational Implications Present and Future[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(18): 4576
- [14] Wang Z, Li M, Liu Y, et al. Dihydroartemisinin triggers ferroptosis in primary liver cancer cells by promoting and unfolded protein response induced upregulation of CHAC1 expression [J]. *Oncol Rep*, 2021, 46(5): 240
- [15] Gu W, Kim M, Wang L, et al. Multi-omics Analysis of Ferroptosis Regulation Patterns and Characterization of Tumor Microenvironment in Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(13): 3476-3492
- [16] Roh JL, Kim EH, Jang HJ, et al. Induction of ferroptotic cell death for overcoming cisplatin resistance of head and neck cancer [J]. *Cancer Lett*, 2016, 381(1): 96-103
- [17] Liang H, Wu X, Zhao G, et al. Renal Clearable Ultrasmall Single-Crystal Fe Nanoparticles for Highly Selective and Effective Ferroptosis Therapy and Immunotherapy [J]. *J Am Chem Soc*, 2021, 143(38): 15812-15823
- [18] 周程成, 陈秀生, 周智辉. 铁死亡逆转肿瘤细胞化疗药物耐药性的研究进展[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2019, 33(11): 1128-1130
- [19] 徐丽程, 田霖丽. 铁死亡的代谢关联机制及其在肿瘤免疫治疗中的作用研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(1): 40-44
- [20] Yu H, Han Z, Xu Z, et al. RNA sequencing uncovers the key long non-coding RNAs and potential molecular mechanism contributing to XAV939-mediated inhibition of non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Lett*, 2019, 17(6): 4994-5004
- [21] Mao C, Wang X, Liu Y, et al. A G3BP1-Interacting lncRNA Promotes Ferroptosis and Apoptosis in Cancer via Nuclear Sequestration of p53[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(13): 3484-3496
- [22] Wang M, Mao C, Ouyang L, et al. Correction to: Long noncoding RNA LINC00336 inhibits ferroptosis in lung cancer by functioning as a competing endogenous RNA [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(4): 1447
- [23] Xu Y, Luo X, He W, et al. Long Non-Coding RNA PVT1/miR-150/HIG2 Axis Regulates the Proliferation, Invasion and the Balance of Iron Metabolism of Hepatocellular Carcinoma [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49(4): 1403-1419
- [24] 高胜东, 戴蓉, 周钊. LncRNA CRNDE 激活 PI3K/Akt 通路促进非小细胞肺癌细胞增殖、迁移及侵袭[J]. *生物医学工程与临床*, 2021, 25(1): 85-91
- [25] Sorokin M, Raevskiy M, Zottel A, et al. Large-Scale Transcriptomics-Driven Approach Revealed Overexpression of CRNDE as a Poor Survival Prognosis Biomarker in Glioblastoma [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(14): 3419
- [26] Fu D, Zang L, Li Z, et al. Long non-coding RNA CRNDE regulates the growth and migration of prostate cancer cells by targeting microRNA-146a-5p[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2469-2479
- [27] Ellis BC, Graham LD, Molloy PL. CRNDE, a long non-coding RNA responsive to insulin/IGF signaling, regulates genes involved in central metabolism[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(2): 372-386
- [28] Tan J, Liu L, Zuo Z, et al. Overexpression of novel long intergenic non coding RNA LINC02454 is associated with a poor prognosis in papillary thyroid cancer[J]. *Oncol Rep*, 2020, 44(4): 1489-1501
- [29] Chen D, Huang Z, Ning Y, et al. Knockdown of LINC02471 Inhibits Papillary Thyroid Carcinoma Cell Invasion and Metastasis by Targeting miR-375[J]. *Cancer Manag Res*, 2020, 12(22): 8757-8771
- [30] Zhang Y, Jin T, Shen H, et al. Identification of Long Non-Coding RNA Expression Profiles and Co-Expression Genes in Thyroid Carcinoma Based on The Cancer Genome Atlas (TCGA) Database[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25(19): 9752-9769