

# 基于 TCGA 数据库构建膀胱尿路上皮癌缺氧相关 lncRNA 预后模型



陈俊良<sup>1</sup>, 赵崇玉<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>中山大学肿瘤防治中心肿瘤内科华南肿瘤学国家重点实验室肿瘤医学协同创新中心, 广东广州 510030

<sup>2</sup>中山大学附属第三医院泌尿外科, 广东广州 510000

**摘要:** 目的: 探讨缺氧调节相关 lncRNA 与膀胱尿路上皮癌患者预后和治疗的关系, 为临床医学提供新思路。方法: 临床和基因组数据来自癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库, 缺氧相关基因来自 (GSEA) 数据库。预后模型是通过共表达分析和 Cox 回归分析构建的。通过 GO、KEGG 和肿瘤突变负荷 (TMB) 分析揭示缺氧相关 lncRNA 在肿瘤免疫环境中的作用。结果: 构建了包含 6 个与缺氧相关的 lncRNA 的预后模型。我们发现低风险患者的总生存期 (OS) 和无进展生存期 (PFS) 更高。ROC、独立预测分析、C 指数和列线图表明缺氧相关的 lncRNA 模型可以独立预测患者的预后。TMB 分析提示缺氧相关 lncRNA 的生物学功能与肿瘤免疫有关, 低风险并具有高 TMB 患者预后更佳。结论: 我们为膀胱尿路上皮癌患者构建了缺氧相关的 lncRNA 预后模型, 低风险及高 TMB 患者具有更长的总体生存 (OS)。

**关键词:** 缺氧; 膀胱尿路上皮癌; 长链非编码 RNA; 预后风险模型; 肿瘤突变负荷

**DOI:** [10.57237/j.wjcm.2023.03.003](https://doi.org/10.57237/j.wjcm.2023.03.003)

## Construction of a Hypoxia-related lncRNA Prognostic Model for Bladder Urothelial Carcinoma Based on TCGA Database

Junliang Chen<sup>1</sup>, Chongyu Zhao<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, State Key Laboratory of Oncology in South China, Collaborative Innovation Center for Cancer Medicine, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510030, China

<sup>2</sup>Department of Urology, The Third Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510000, China

**Abstract:** Objective: To investigate the relationship between hypoxia regulation-related lncRNA and the prognosis and treatment of patients with bladder urothelial carcinoma, so as to provide new ideas for clinical medicine. Methods: Clinical and genomic data were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and hypoxia-related genes were obtained from the (GSEA) database. Prognostic models were constructed by co-expression analysis and Cox regression analysis. The roles of hypoxia-related lncRNAs in the tumor immune environment were revealed by GO, KEGG and tumor mutational burden (TMB) analysis. Results: A prognostic model containing 6 hypoxia-related lncRNAs was constructed. We found that low-risk patients had better overall survival (OS) and progression-free survival

\*通信作者: 赵崇玉, [zhaochy36@mail2.sysu.edu.cn](mailto:zhaochy36@mail2.sysu.edu.cn)

(PFS). ROC, independent predictive analysis, C-index, and nomogram indicated that hypoxia-related lncRNA models could independently predict patient outcomes. TMB analysis suggested that the biological function of hypoxia-related lncRNA was related to tumor immunity, and patients with low risk and high TMB had better prognosis. Conclusion: We constructed a hypoxia-related lncRNA prognostic model for patients with bladder urothelial carcinoma, and patients with low risk and high TMB had longer overall survival (OS).

**Keywords:** Hypoxia; Urothelial Carcinoma of the Bladder; Long Noncoding RNA; Prognostic Risk Models; Tumor Mutational Burden

## 1 引言

人类膀胱癌（UBC）是世界上最常见的 10 种癌症之一，占有所有癌症死亡人数的 2.1% [1]。而超过 90% 的 UBC 病例是尿路上皮癌[2]。目前，肿瘤风险评分预测模型是一种确定患者存活率的非侵入性技术[3]。因为它们可以帮助准确预测预后，目前已逐渐在临床应用中得到应用。因此，开发预后模型来预测膀胱尿路上皮癌患者的长期生存对临床的诊治具有重要意义。

研究表面明缺氧能促进肿瘤进展[4]。肿瘤的发生和发展往往伴随着血管生成、增殖等多种适应性变化，其中缺氧可诱导上述过程并促进肿瘤的侵袭性，因此缺氧在肿瘤生长、侵袭和免疫反应中发挥关键作用[5]。缺氧还与膀胱尿路上皮癌（BLCA）的肿瘤进展和复发有关[6]。缺氧癌细胞通过释放外泌体影响肿瘤微环境，进而促进肿瘤发展[7]。最近也有研究报道了肿瘤缺氧与免疫逃逸之间的关系，这意味着缺氧相关基因可以预测免疫治疗反应[8]。因此探究缺氧相关调节基因在预测 BLCA 患者预后中具有重要意义。

长链非编码 RNA（lncRNA）是一类转录本长度超过 200 nt 的 RNA 分子，不编码蛋白质，但以 RNA 的形式在转录、多表观遗传和转录后水平调节基因表达[9]。先前关于 lncRNA 的研究报道提示，lncRNA 在发

育、自噬、分化、凋亡和细胞周期等基本病理和生理过程中发挥重要作用[10]。并且在肿瘤研究中，虽然 lncRNAs 在不同的癌症中存在差异表达，但在不同肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭中均发挥着至关重要的作用[10]。同时研究表明，lncRNA 在不同癌症的治疗中也发挥着重要作用[11-14]。然而，lncRNA 对缺氧相关基因的调控仍不清楚。

本研究旨在探讨缺氧调节相关 lncRNA 与膀胱尿路上皮癌患者预后和治疗的关系，为临床医学提供新思路。

## 2 资料与方法

### 2.1 临床资料

我们从 TCGA 数据库（<https://portal.gdc.cancer.gov/repository>）中选择了 401 份 BLCA 样本，筛选标准如下：1)膀胱尿路上皮癌（BLCA）；2)生存时间>0 天且随访信息完整。我们将样本分为训练队列和测试队列，所有样本的临床信息见表 1。

表 1 TCGA 数据库膀胱尿路上皮癌（BLCA）病人临床信息

Table 1 Clinical information of bladder urothelial carcinoma (BLCA) patients in TCGA database

临床特征		总数	测试队列	训练队列	P 值
年龄	<=65	159 (39.65%)	87 (43.5%)	72 (35.82%)	0.1416
	>65	242 (60.35%)	113 (56.5%)	129 (64.18%)	
性别	女	104 (25.94%)	53 (26.5%)	51 (25.37%)	0.8859
	男	297 (74.06%)	147 (73.5%)	150 (74.63%)	
分期	I	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	0.6889
	II	127 (31.67%)	58 (29%)	69 (34.33%)	
	III	140 (34.91%)	71 (35.5%)	69 (34.33%)	
	IV	130 (32.42%)	69 (34.5%)	61 (30.35%)	
	未知	2 (0.5%)	1 (0.5%)	1 (0.5%)	

临床特征		总数	测试队列	训练队列	P 值
T	T1	3 (0.75%)	1 (0.5%)	2 (1%)	0.8079
	T2	116 (28.93%)	58 (29%)	58 (28.86%)	
	T3	192 (47.88%)	95 (47.5%)	97 (48.26%)	
	T4	56 (13.97%)	31 (15.5%)	25 (12.44%)	
	未知	34 (8.48%)	15 (7.5%)	19 (9.45%)	
M	M0	194 (48.38%)	87 (43.5%)	107 (53.23%)	0.751
	M1	11 (2.74%)	6 (3%)	5 (2.49%)	
	未知	196 (48.88%)	107 (53.5%)	89 (44.28%)	
N	N0	234 (58.35%)	115 (57.5%)	119 (59.2%)	0.7748
	N1	44 (10.97%)	24 (12%)	20 (9.95%)	
	N2	75 (18.7%)	37 (18.5%)	38 (18.91%)	
	N3	6 (1.5%)	4 (2%)	2 (1%)	
	未知	42 (10.47%)	20 (10%)	22 (10.95%)	

2.2 BLCA 差异缺氧基因筛选

基于 Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) 数据库 (<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/index.jsp>)，我们选择了所有可调控肿瘤发生发展的缺氧基因共 200 个进行后续对照分析。从 401 例 BLCA 样本中提取缺氧相关基因，对获得的缺氧相关基因进行共表达分析，通过 Pearson 相关性分析确定差异缺氧相关 lncRNA，筛选条件为 Pearson 相关系数>0.4 且 P<0.05。

2.3 与 BLCA 预后有关的缺氧相关 lncRNA

首先我们使用 R 语言的“limma”包提取 BLCA 样本的生存期和生存状态。采用 Cox 单因素回归分析训练队列中基因与 BLCA 预后时间的关系，以 P<0.01 为差异有统计学意义。HR>1 表明 lncRNA 是高危因素，反之则是保护因素。

2.4 预后模型的构建与验证

在训练队列中，采用单因素 Cox 回归分析筛选出与生存密切相关的 lncRNA (P<0.01)。为了最大限度地降低过拟合风险的目的，采用 LASSO Cox 回归分析构建预后模型。回归分析中的自变量为交集 lncRNA 的表达量，因变量为 BLCA 患者的总生存率和状态。在训练队列中获得最优 lncRNA 及其对应的回归系数。根据每个 lncRNA 的标准化表达水平及其对应的回归系数，计算每例患者的风险评分 (风险评分=lncRNA1 表达水平×对应回归数+...+lncRNA<sub>n</sub> 表达×对应回归系数)。之后我们根据风险评分的中位数，将训练队列及测试队列患者分为高风险组和低风险组，然后运用 R 包“Survminer”构建生

存曲线，采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析来评估预测模型的预测价值。为了评估模型的独立预后价值，我们进一步对年龄、TNM 分期和分级等单变量进行多变量分析，同时进行 ROC 曲线分析，对多变量独立预后的价值进行比较，来判断风险评分是否是 BLCA 的独立预后因素。

2.5 线列图的构建

使用“rms”R 包的临床病理学特征和风险评分构建列线图模型。基于 Cox 回归分析，计算并估计所有变量的患者 1 年、3 年和 5 年生存概率，分数越低表明预后越好。校准图和一致性 (C-index) 通常用于评估列线图的准确性，C-index 与列线图的准确性呈正相关。由风险评分构建的风险模型的预后能力使用 ROC 分析进行验证。

2.6 功能富集分析

通过 R 软件“ClusterProfiler”对高和低风险组中的差异基因进行基因本体 (Gene Ontology, GO) 和京都基因和基因组百科全书 (Kyoto, Encyclopedia of Genes and Genomics, KEGG) 分析。

2.7 肿瘤突变负荷 (TMB) 计算

从 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/repository>) 下载 BLCA 患者的突变数据，使用“maftools”R 包检测包含体细胞突变的突变数据(15)，然后计算 TMB。

2.8 统计学分析

采用 R (Version 4.2.0) 和 SPSS 20.0 软件进行数据分析。采用 Kaplan-Meier 法比较高、低风险组患者

的总生存期。采用 Pearson 相关性分析对获得性低氧基因进行共表达分析, 筛选低氧相关 lncRNA。采用单因素和多因素 Cox 回归分析确定总生存的独立预后因素。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 差异基因及 lncRNA

基于 TCGA 数据库下载 BLCA 数据集相关转录组

测序 RNAseq 数据, 收集缺氧基因 200 个, 与缺氧相关基因共表达的 lncRNA 共计 1337 个 (Pearson 相关系数  $> 0.4$ ,  $P < 0.05$ )。

### 3.2 缺氧预后相关 lncRNA

将与差异缺氧基因共表达的 1337 个 lncRNA 进行 Cox 单因素回归分析显示, 78 个 lncRNA 表达水平与 BLCA 患者生存时间相关 (均  $P < 0.01$ )。

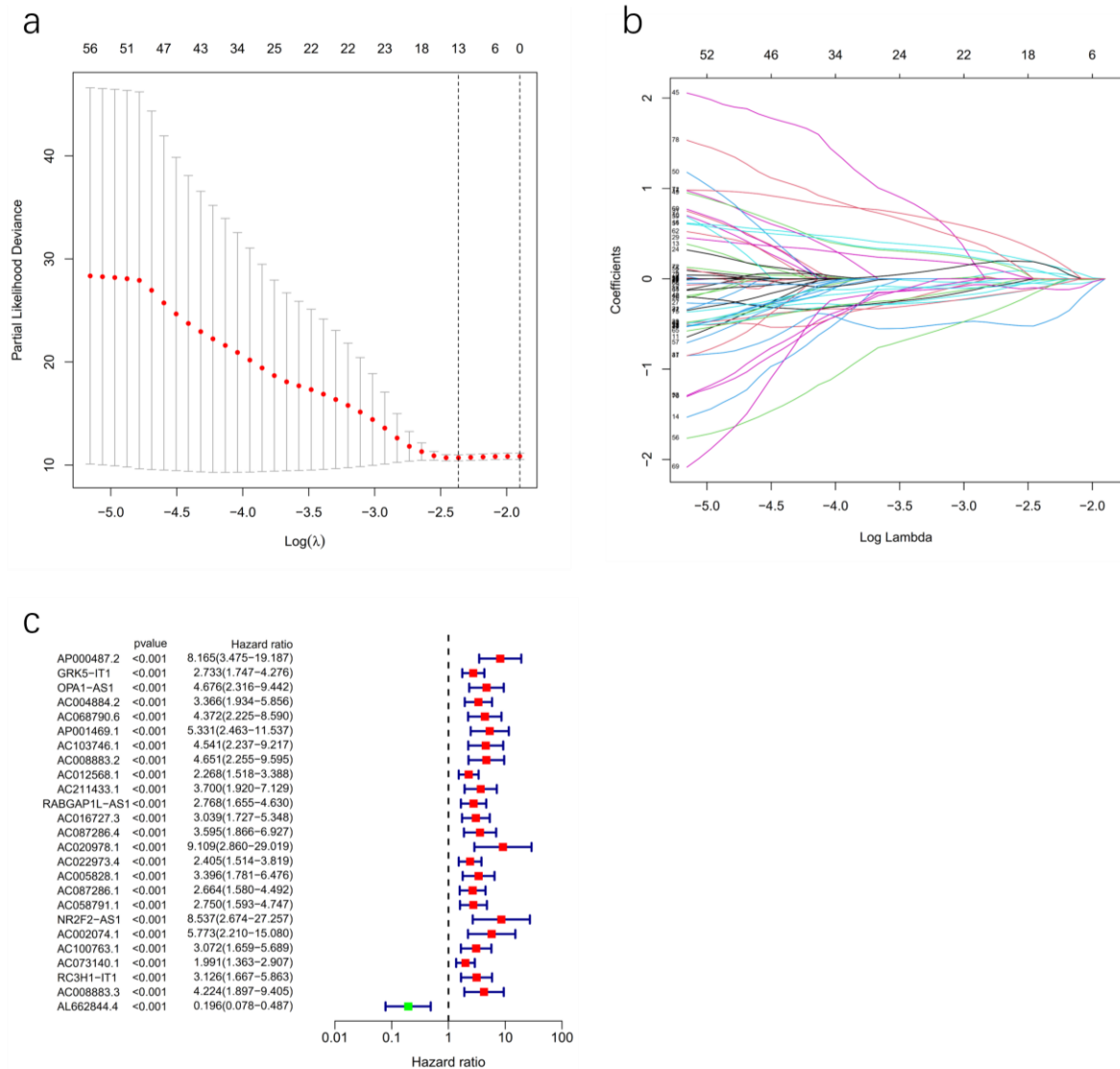


图 1 缺氧相关 lncRNA 的筛选。a lasso 回归筛选缺氧相关 lncRNA。b lasso 回归中每个自变量的轨迹。c 森林图显示了高风险和低风险的不同 lncRNA, 红色代表高风险 lncRNA, 绿色代表低风险 lncRNA, 图只显示了 p 值最小的前 25 个 lncRNA。

Figure 1 Identification of the hypoxia-related lncRNAs. a LASSO regression screened of hypoxia-related lncRNAs at the minimum point of cross-validation. b Trajectory of each independent variable. c Forest plot showed different lncRNAs for high and low risk, with red representing high-risk lncRNAs and green representing low-risk lncRNAs, the top 25 lncRNAs with the smallest p-values are shown



### 3.3 预后模型的构建与验证

取 BLCA 患者生存时间相关的这 78 个 lncRNA 进行 LASSO 回归分析 (图 1a-c), 构建 BLCA 患者生存风险预测模型, 最终该模型由其中 6 个 lncRNA (MAFG-DT, AC011468.1, AC093849.2, HYI-AS1, PVT1, AC074117.1) 构成。根据每个 lncRNA 标准化表达水平及其相应的回归系数计算每例患者的风险评分。根据得到的风险评分将患者分为高风险组和低风险组, Kaplan-Meier 法进行生存分析表明, 在两队列中, 高低风险组患者总体生存时间比较, 差异具有统计学意义 (图 2a-c)。并且在所有病人中, 低风险组无进展生存期 (PFS) 长于高风险组 (图 2d)。风险曲线显示了生存状态和风险评分之间的关系, 同时我们发现所有三个队列 (所有病人、训练队列和测试队列) 中, 高

风险患者的死亡率都高于低风险患者, 热图显示了 6 个参与构建模型的 lncRNA 在高风险组和低风险组的表达差异 (图 3)。

将风险评分作为变量, 结合其他临床病理特征 (年龄、性别和 TNM 分期) 进行单变量和多变量 Cox 回归分析来识别与预后相关的危险因素, 结果显示风险评分可作为独立预后指标 ( $P < 0.01$ , 图 4a-b)。对变量年龄、性别和 TNM 分期和风险评分进行独立预后价值比较, AUC 分别为 0.661、0.481、0.632、0.700 (图 4c), 表明本风险模型可较好地预测 BLCA 患者预后。

该模型预测 BLCA 患者 1、2 和 3 年总生存率的 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.700、0.650 和 0.695 (图 4d), 表明该模型的敏感度和特异度较高。

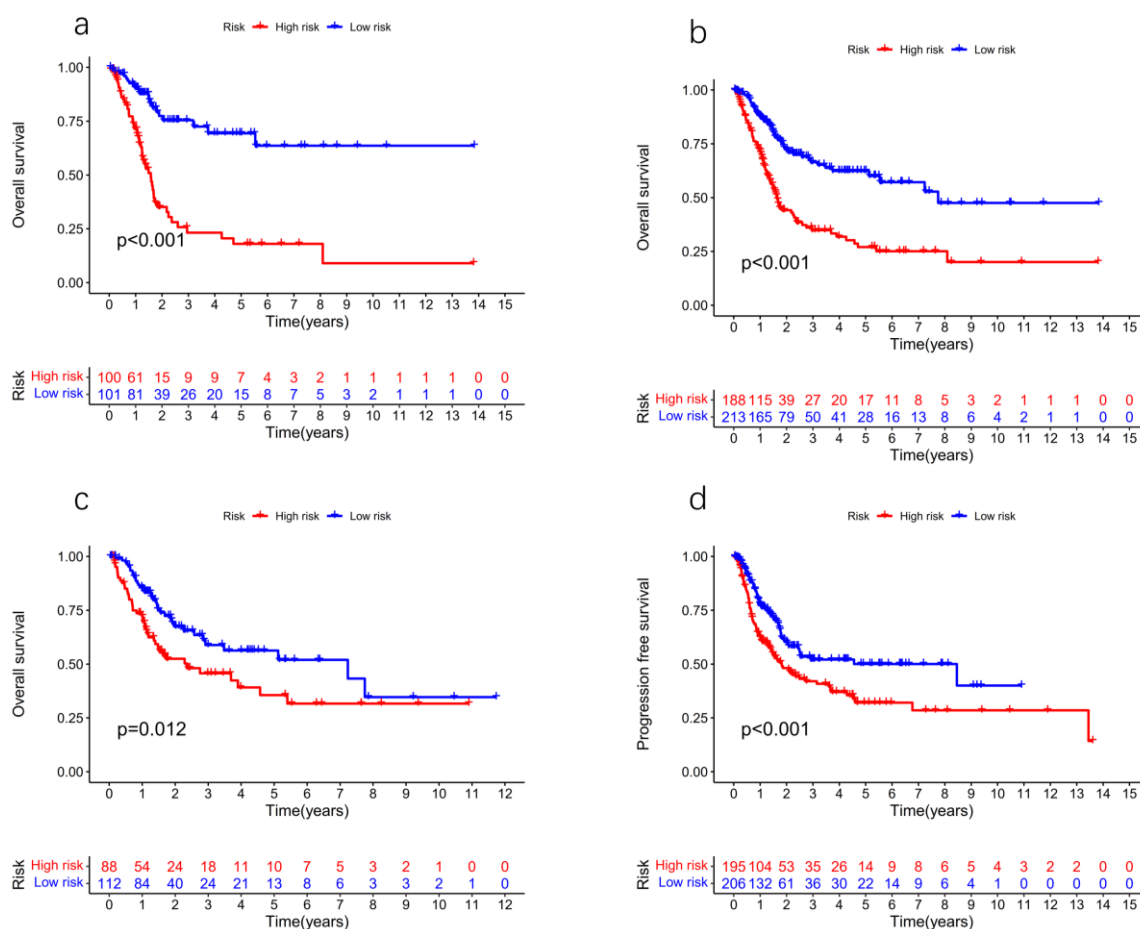


图 2 患者的 Kaplan-Meier 生存分析。根据中位风险评分将患者分为高风险组和低风险组, 以比较(a)所有患者、(b)训练组和(c)测试中高低风险组的总生存期(OS)差异以及(d)所有患者中高低风险组无进展生存期(PFS)差异。

Figure 2 Kaplan-Meier survival analyses of patients. Patients were divided into high-risk and low-risk group based on the median risk score to predict overall survival (OS) in (a) all patients, (b) train group and (c) test, and progression-free survival (PFS) in all patients (d)

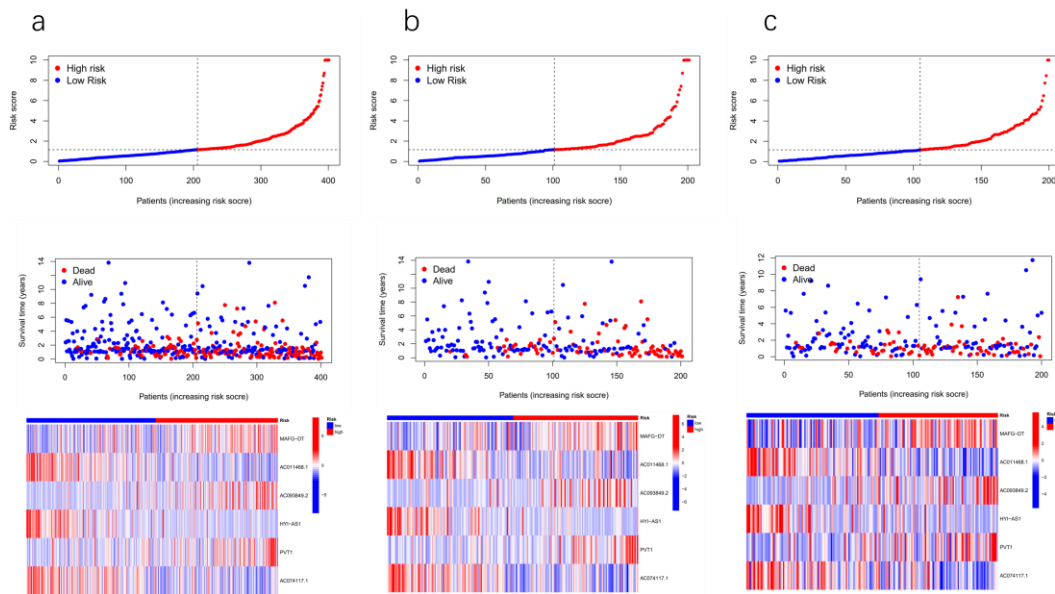


图3 模型的特征描述。风险曲线代表不同风险评分患者的分布生存状态；热图代表了所有患者中 lncRNA 的特征。(a)所有患者；(b)训练队列；(c)测试队列

Figure 4 Predicting the performance of characteristics. Risk curves represented the distributed survival status of patients with different risk scores; heatmap represented the characteristics of lncRNAs in all patients. (a) all patients, (b) train group and (c) test group

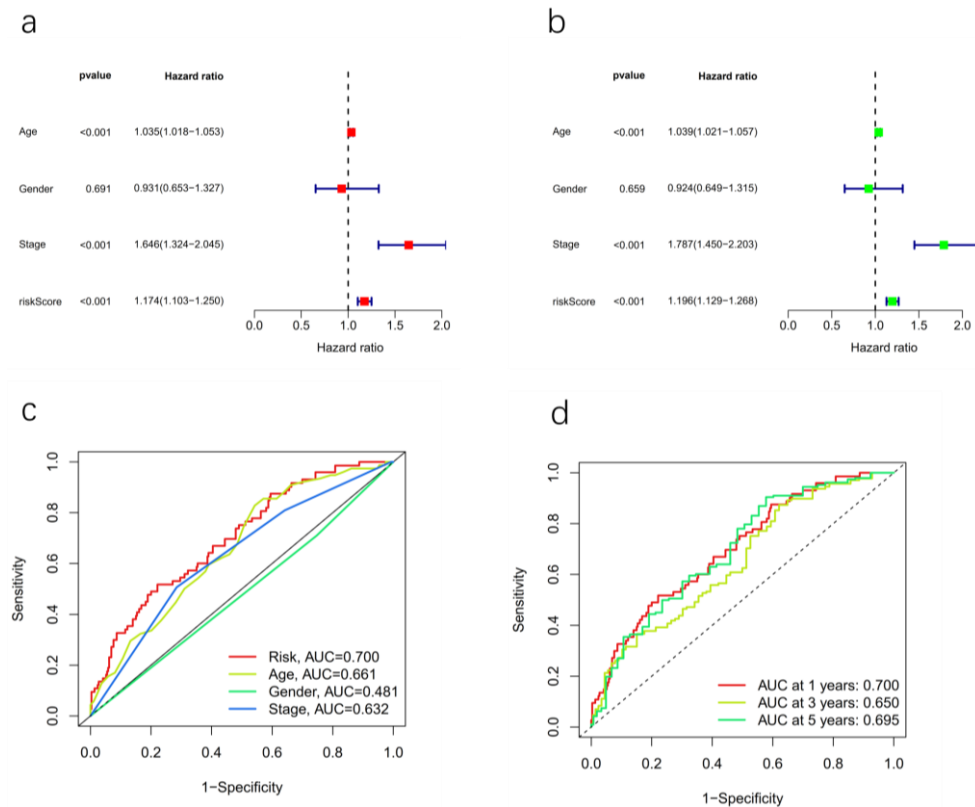


图4 预测模型对所有患者的预后价值。(a)单变量和(b)多变量 Cox 回归独立预后分析，以分析风险评分与 OS 独立相关。(c)所有患者中的 1 年、3 年和 5 年 ROC 曲线下面积 (AUC)。(d)风险评分和其他临床特征的 ROC 曲线

Figure 4 The prognostic value of the signature for all patients. (a) Univariate and (b) multivariate independent prognostic analysis to analyze that the risk score was independently associated with OS. (c) 1-, 3-, and 5-year area under the ROC curve (AUC) of signature in all patients. (d) ROC curves for the riskScore and other clinical features

### 3.4 列线图的构建

我们使用 TCGA 数据库中 BLCA 病人的年龄、性别、TNM 分期和风险评估构建了列线图 (图 5a)。列线图可以预测膀胱尿路上皮癌患者的 1 年、3 年和 5 年

OS (图 5b)。并且风险评分的 C-index 值高于其他临床特征, 如年龄、性别和分期 (图 5c)。而且我们的进一步分析提示不同阶段 (I-II 和 III-IV) 患者的高风险和低风险组之间 OS 均具有显著差异 ( $P < 0.001$ ) (图 6a-b)。

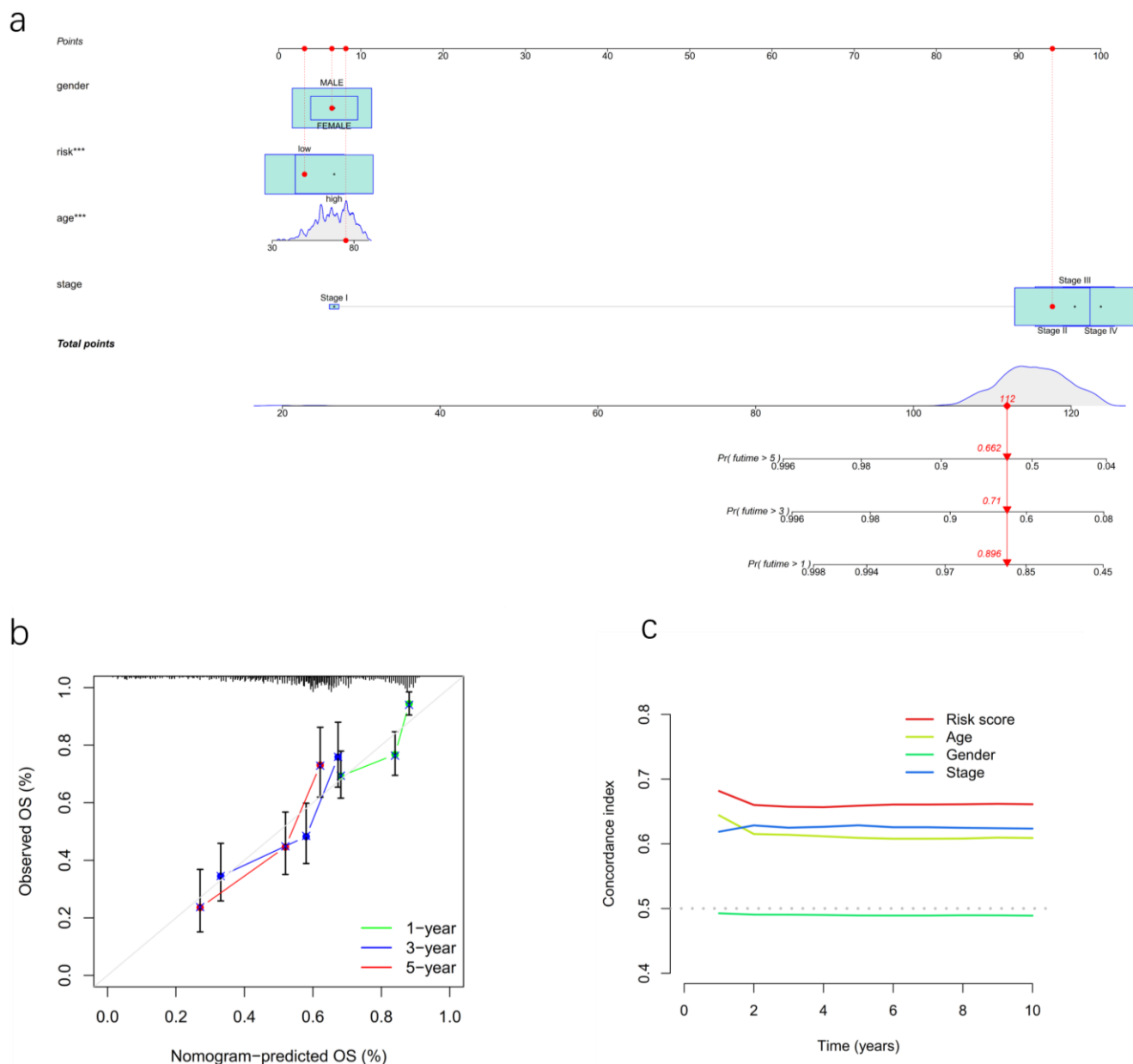


图 5 列线图构建。(a)用于预测所有患者 OS 的预后列线图。(b)1、3 和 5 年的校准曲线。(c)各种临床特征的 C-Index 曲线

Figure 5 Nomogram and clinical subgroups for predicting outcomes. (a) Prognostic nomogram to predict the OS in all patients. (b) Calibration curves for 1, 3, and 5 years. (c) C-Index curve analyzed the concordance index of the risk score

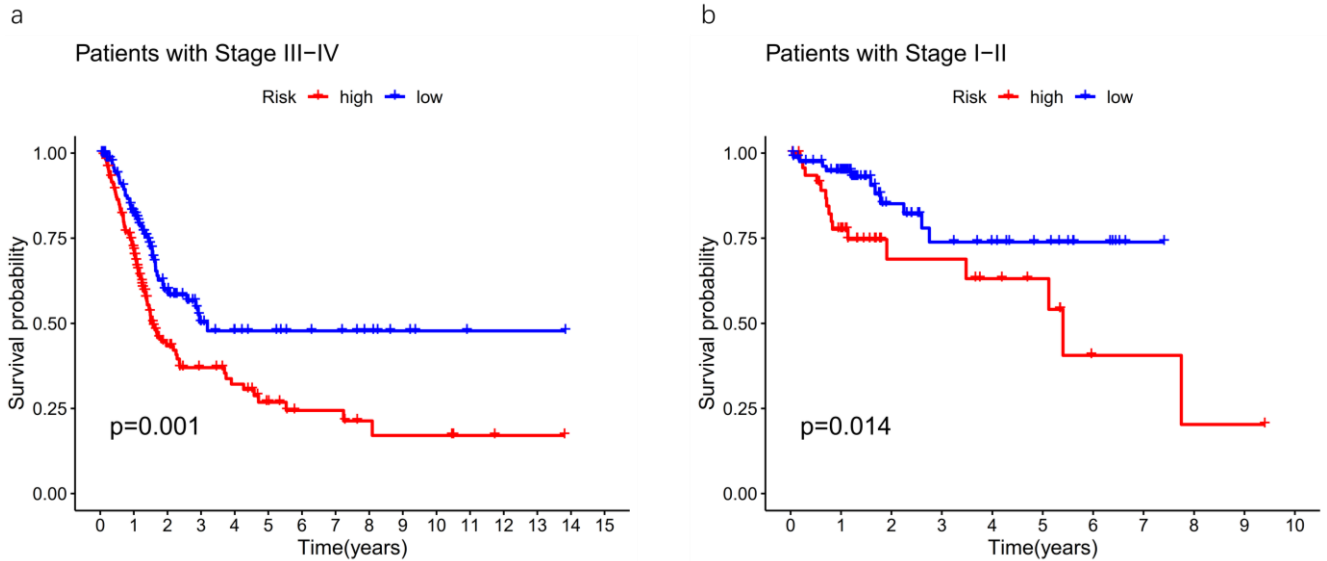


图 6 早晚期患者预后模型应用价值。a 早期 (TNM 分期 I-II); 晚期 (TNM 分期 III-IV)

Figure 6 Patients were grouped to see if the model was applicable to patients at (d) stages I-II and (e) stages III-IV

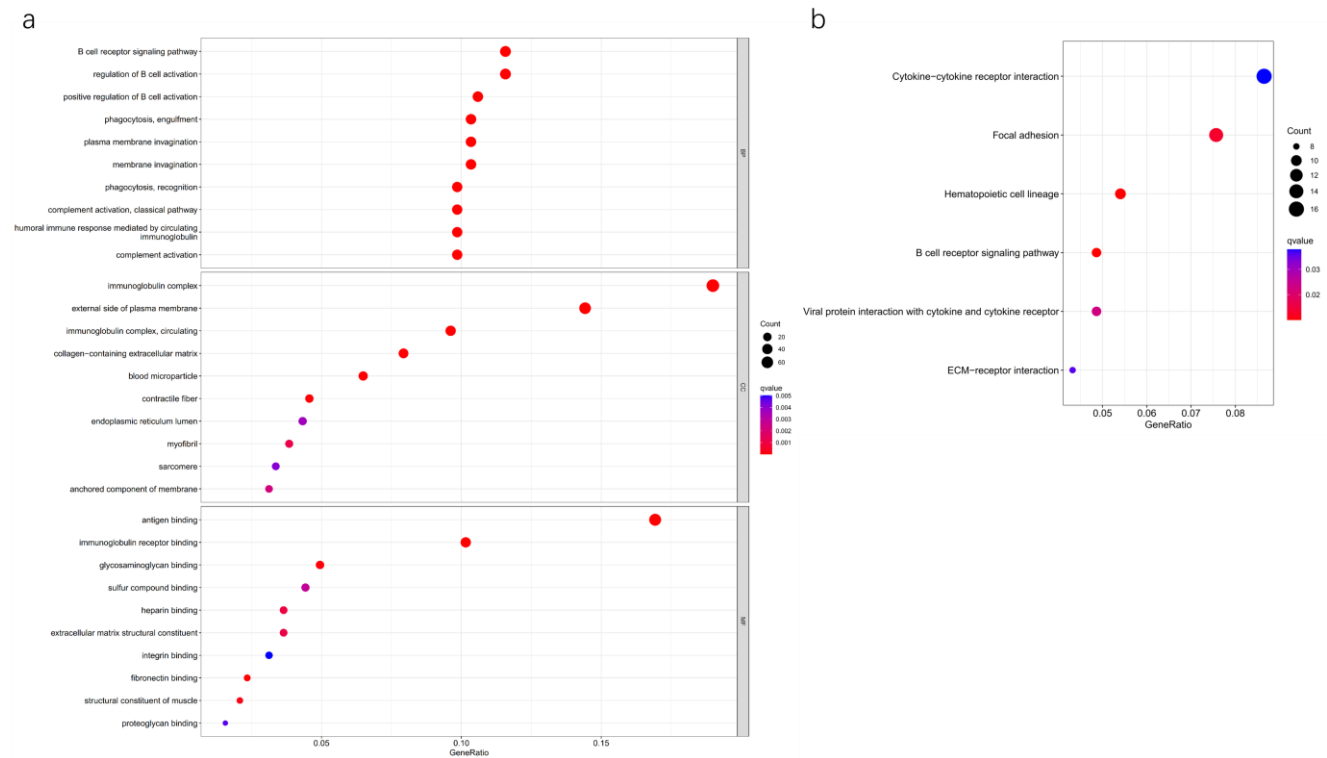


图 7 GO (a)和 KEGG (b)分析

Figure 7 GO enrichment analyses (a) and KEGG enrichment analyses (b)

### 3.5 GO 和 KEGG 通路富集

通过 GO 和 KEGG 通路富集分析高低风险组 538 个差异缺氧基因的生物学功能 (图 7)。

在 GO 分析中, 在生物过程方面, 差异基因主要集中在 B 细胞受体信号通路 (B cell receptor signaling pathway)、B 细胞活化的调节 (regulation of B cell activation) 和 B 细胞活化的正调节 (positive regulation of B cell activation)。关于细胞组成, 主要集中在免疫



球蛋白复合物 (immunoglobulin complex)、质膜外侧 (external side of plasma membrane) 和循环免疫球蛋白复合物 (immunoglobulin complex, circulating)。关于分子功能, 主要集中在抗原结合 (antigen binding)、免疫球蛋白受体结合 (immunoglobulin receptor binding) 和糖胺聚糖结合 (glycosaminoglycan binding)。

KEGG 通路分析提示高低风险组差异基因集中在细胞因子-细胞因子受体相互作用 (Cytokine-cytokine receptor interaction)、粘斑 (Focal adhesion)、造血细胞谱系 (Hematopoietic cell lineage) 和 B 细胞受体信号通路 (B cell receptor signaling pathway) 方面。

### 3.6 BLCA 患者肿瘤突变负荷、风险评分与预后的关系

我们使用“maftools”来查看高风险和低风险组的突变, 高低风险组突变频率如图 8a 所示。此外, 低风险组 TMB 显著高于高风险组 ( $P = 0.0028$ ) (图 8b)。我们进一步调查了高和低风险患者之间可能存在的生存差异。如图 8c 所示, 高 TMB 患者的存活率更高 ( $P < 0.001$ )。此外, 具有高 TMB 和低风险评分的患者相比其他患者显示出更长的 OS ( $P < 0.001$ ) (图 8d)。

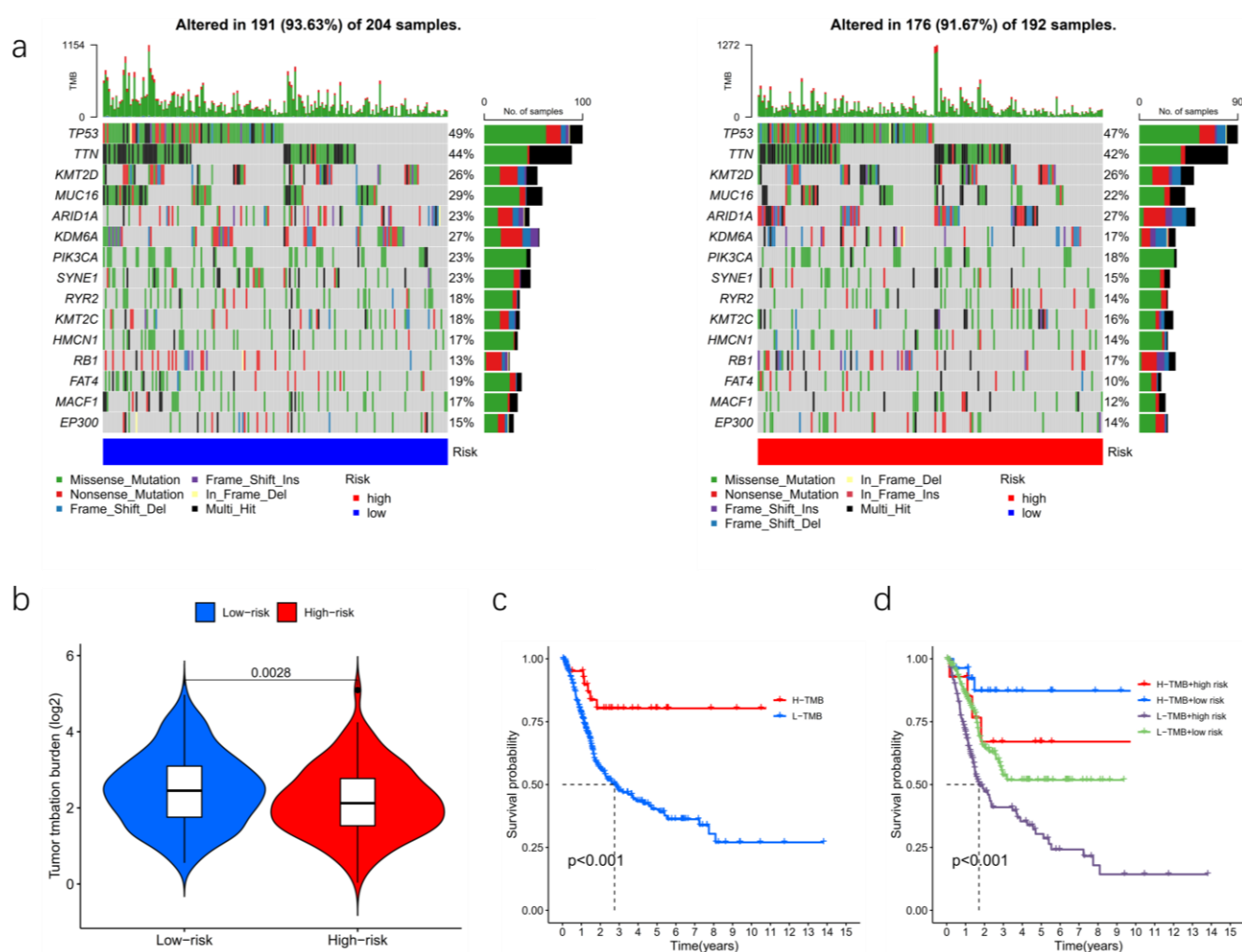


图 8 TMB 与预后模型的关系。(a)瀑布图揭示了所有患者中低风险和高风险组的前 15 个突变基因。(b)所有患者高危和低风险组的 TMB 差异。(c)所有患者中高 TMB 组和低 TMB 组的生存曲线以及 TMB 风险生存曲线

Figure 8 The relationship between TMB and the signature. (a) Waterfall plot revealed the top 15 mutation genes in all patients for the low-risk and high-risk groups. (b) Differential TMB in high-risk and low-risk groups in all patients. (c) Survival curves for the high-TMB and low-TMB groups in all patients and a combined TMB-risk survival curve

## 4 讨论

肿瘤的发生和发展往往伴随着血管生成、增殖等多种适应性变化,其中缺氧可诱导上述过程并促进肿瘤的侵袭性,因此缺氧在肿瘤生长、侵袭和免疫反应中发挥关键作用[5]。本研究旨在探讨缺氧相关 lncRNA 与膀胱尿路上皮癌患者预后和免疫环境的关系,为膀胱尿路上皮癌患者的治疗提供新思路。

在本研究中,缺氧相关的 lncRNA 是通过 lncRNA 和缺氧相关基因的共表达分析获得的。最后我们通过单因素和多因素 Cox 回归构建了包含 6 个缺氧相关 lncRNA 的预后风险模型,包括 MAFG-DT, AC011468.1, AC093849.2, HYI-AS1, PVT1, AC074117.1。ROC、生存、列线图和热图分析结果表明,该 6 个缺氧相关 lncRNA 的预后模型可以准确在早晚期患者中预测高危组和低危组,可靠地预测预后。在参与构建预后风险模型的 lncRNA 中,已有既往研究揭示了 MAFG-DT 和 AC011468.1 在膀胱癌中的预测预后价值,并且该 lncRNA 和膀胱癌肿瘤免疫微环境相关[16-20]。例如,研究发现 MAFG-DT 在膀胱癌患者中能作为 B 细胞特异性 lncRNA 参与预后模型构建,具有作为免疫治疗反应预测生物标志物的价值[17]。而 HYI-AS1 则在既往的研究中发现在子宫内膜癌患者中具有预后价值,并且和铁死亡相关[21]。lncRNA PVT1 被发现能通过 miR-214 介导的 TFR1 和 TP53 表达调节铁死亡[22]。AC074117.1 被发现在肝癌和结直肠癌中具有预后价值[23, 24]。可见,在所有参与预后模型的 lncRNA 中,除了 MAFG-DT 和 AC011468.1,其他 lncRNA 在膀胱尿路上皮癌中的预后价值均是首次被发现的。

对于 GO 和 KEGG 分析,我们发现高低风险组差异基因大部分聚集在与肿瘤免疫过程相关的通路中,鉴于缺氧在之前的研究中被发现与免疫过程相关,因此我们在这里推测,缺氧相关 lncRNA 的预后价值与肿瘤免疫过程相关[5]。

然后,我们分析了膀胱尿路上皮癌患者 TMB 与风险评分之间的关系,发现 TMB 越高意味着 OS 越好。TMB 通常用作黑色素瘤、肺癌和膀胱癌中免疫检查点阻断的预测生物标志物[25-27]。我们发现低 TMB 患者的生存率显著下降 ( $P=0.0028$ ),同时具有低风险和高 TMB 的患者生存率最好。因为既往研究表明 TMB 预后价值因癌症而异,因此在膀胱尿路上皮癌患者中高 TMB 是否意味着更好的预后,仍需临床研究进一步证实[28]。

## 5 结论

在本研究中,我们为膀胱尿路上皮癌患者构建了缺氧相关的 lncRNA 预后模型,并分析了基于风险评分的组与 TMB 和免疫治疗之间的关系,低风险及高 TMB 患者具有更长的总体生存 (OS)。这项研究为预测膀胱尿路上皮癌患者的生存率和临床治疗的有效性提供了新的见解。

## 参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68 (6): 394-424.
- [2] Richters A, Aben KKH, Kiemeny L. The global burden of urinary bladder cancer: an update. *World J Urol.* 2020; 38 (8): 1895-904.
- [3] Xu M, Mu J, Wang J, Zhou Q, Wang J. Construction and validation of a cuproptosis-related lncRNA signature as a novel and robust prognostic model for colon adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2022; 12: 961213.
- [4] Petrova V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Melino G, Amelio I. The hypoxic tumour microenvironment. *Oncogenesis.* 2018; 7 (1): 10.
- [5] Jing X, Yang F, Shao C, Wei K, Xie M, Shen H, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment. *Mol Cancer.* 2019; 18 (1): 157.
- [6] Lu M, Ge Q, Wang G, Luo Y, Wang X, Jiang W, et al. CIRBP is a novel oncogene in human bladder cancer inducing expression of HIF-1 $\alpha$ . *Cell Death Dis.* 2018; 9 (10): 1046.
- [7] Xue M, Chen W, Xiang A, Wang R, Chen H, Pan J, et al. Hypoxic exosomes facilitate bladder tumor growth and development through transferring long non-coding RNA-UCA1. *Mol Cancer.* 2017; 16 (1): 143.
- [8] Terry S, Buart S, Chouaib S. Hypoxic Stress-Induced Tumor and Immune Plasticity, Suppression, and Impact on Tumor Heterogeneity. *Front Immunol.* 2017; 8: 1625.
- [9] Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions. *Nat Rev Genet.* 2009; 10 (3): 155-9.
- [10] Meryet-Figuière M, Lambert B, Gauduchon P, Vigneron N, Brotin E, Poulain L, et al. An overview of long non-coding RNAs in ovarian cancers. *Oncotarget.* 2016; 7 (28): 44719-34.
- [11] Chen S, Shen X. Long noncoding RNAs: functions and mechanisms in colon cancer. *Mol Cancer.* 2020; 19 (1): 167.

- [12] Wei L, Sun J, Zhang N, Zheng Y, Wang X, Lv L, et al. Noncoding RNAs in gastric cancer: implications for drug resistance. *Mol Cancer*. 2020; 19 (1): 62.
- [13] Li Z, Qin X, Bian W, Li Y, Shan B, Yao Z, et al. Exosomal lncRNA ZFAS1 regulates esophageal squamous cell carcinoma cell proliferation, invasion, migration and apoptosis via microRNA-124/STAT3 axis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019; 38 (1): 477.
- [14] Wang F, Lin H, Su Q, Li C. Cuproptosis-related lncRNA predict prognosis and immune response of lung adenocarcinoma. *World J Surg Oncol*. 2022; 20 (1): 275.
- [15] Mayakonda A, Lin DC, Assenov Y, Plass C, Koeffler HP. Maftools: efficient and comprehensive analysis of somatic variants in cancer. *Genome Res*. 2018; 28 (11): 1747-56.
- [16] Mo X, Hu D, Li Y, Nai A, Ma F, Bashir S, et al. A novel pyroptosis-related prognostic lncRNAs signature, tumor immune microenvironment and the associated regulation axes in bladder cancer. *Front Genet*. 2022; 13: 936305.
- [17] Zhou M, Zhang Z, Bao S, Hou P, Yan C, Su J, et al. Computational recognition of lncRNA signature of tumor-infiltrating B lymphocytes with potential implications in prognosis and immunotherapy of bladder cancer. *Brief Bioinform*. 2021; 22 (3).
- [18] Zheng Z, Lai C, Li W, Zhang C, Ma K, Yao Y. Identification of a Novel Glycolysis-Related lncRNA Signature for Predicting Overall Survival in Patients With Bladder Cancer. *Front Genet*. 2021; 12: 720421.
- [19] Tan W, Yuan Y, Huang H, Ma J, Li Y, Gou Y, et al. Comprehensive analysis of autophagy related long non-coding RNAs in prognosis, immunity, and treatment of muscular invasive bladder cancer. *Sci Rep*. 2022; 12 (1): 11242.
- [20] Tang D, Li Y, Tang Y, Zheng H, Luo W, Li Y, et al. Recognition of Glycometabolism-Associated lncRNAs as Prognosis Markers for Bladder Cancer by an Innovative Prediction Model. *Front Genet*. 2022; 13: 918705.
- [21] Zhou XY, Dai HY, Zhang H, Zhu JL, Hu H. Ferroptosis-Related lncRNA for the Establishment of Novel Prognostic Signature and Therapeutic Response Prediction to Endometrial Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2022; 2022: 2056913.
- [22] Lu J, Xu F, Lu H. lncRNA PVT1 regulates ferroptosis through miR-214-mediated TFR1 and p53. *Life Sci*. 2020; 260: 118305.
- [23] Li Z, Wang D, Yin H. A seven immune-related lncRNA signature predicts the survival of patients with colon adenocarcinoma. *Am J Transl Res*. 2020; 12 (11): 7060-78.
- [24] Dai T, Li J, Ye L, Yu H, Deng M, Liu W, et al. Prognostic Role and Potential Mechanisms of N6-methyladenosine-related Long Noncoding RNAs in Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Transl Hepatol*. 2022; 10 (2): 308-20.
- [25] Jardim DL, Goodman A, de Melo Gagliato D, Kurzrock R. The Challenges of Tumor Mutational Burden as an Immunotherapy Biomarker. *Cancer Cell*. 2021; 39 (2): 154-73.
- [26] Fusco MJ, West HJ, Walko CM. Tumor Mutation Burden and Cancer Treatment. *JAMA Oncol*. 2021; 7 (2): 316.
- [27] McGrail DJ, Pilié PG, Rashid NU, Voorwerk L, Slagter M, Kok M, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types. *Ann Oncol*. 2021; 32 (5): 661-72.
- [28] Valero C, Lee M, Hoen D, Wang J, Nadeem Z, Patel N, et al. The association between tumor mutational burden and prognosis is dependent on treatment context. *Nat Genet*. 2021; 53 (1): 11-5.

## 作者简介

### 陈俊良

1998 年生, 住院医师, 硕士. 研究方向为肿瘤内科治疗.

E-mail: chenjl2@sysucc.org.cn

### 赵崇玉

1997 年生, 硕士. 研究方向为泌尿系统外科治疗.

E-mail: zhaochy36@mail2.sysu.edu.cn