

# 基于铜死亡相关基因的肾透明细胞癌中预后模型的构建与应用

张保朝<sup>1</sup> 丁梦<sup>1</sup> 纪长威<sup>1</sup> 张青<sup>1</sup> 郭宏骞<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:研究铜死亡相关基因(cuproptosis-related genes, CRGs)在肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)中的表达情况,构建预后模型并探讨其临床意义。方法:从 TCGA 数据库中获得 522 例 ccRCC 患者的转录组数据和临床病理数据。将患者随机分为训练集(262 例)和验证集 1(260 例),并将总体患者作为验证集 2(522 例)。在训练集中采用差异性分析确定肿瘤组织和癌旁组织差异性表达的 CRGs,使用 LASSO-Cox 回归分析构建 ccRCC 的 CRGs 预后模型(OSCRG)。根据 OSCRG 将患者分为低危组和高危组,使用 Kaplan-Meier 生存分析研究 OSCRG 与总体生存期(overall survival, OS)的关系。使用单因素和多因素 Cox 回归分析构建包含 OSCRG 和临床病理参数的列线图预测 OS,并在验证集中验证该列线图的准确性。最后使用 KEGG 和 GO 基因富集分析探索差异性表达的 CRGs 的生物学功能。结果:在训练集中有 9 个差异性表达的 CRGs,并且均与 OS 相关。LASSO-Cox 回归分析确定了 3 个 CRGs 并构建 OSCRG。使用 OSCRG 将患者分为高危组和低危组,生存分析显示在训练集和验证集中低危组 OS 均高于高危组,并且 OSCRG 是 OS 的独立预后因素。使用 OSCRG 和临床病理参数构建的列线图对 OS 具有良好的预测作用,且加入 VHL 表达量后其预测能力增强。此外,在训练集和验证集中,高危组术后接受辅助治疗的患者多于低危组。最后,GO 和 KEGG 分析结果表明,差异性表达的 CRGs 与代谢相关。结论:3 种 CRGs 可能是 ccRCC 的预后分子标志物,有望为患者的个体化治疗提供新的参考依据。

**[关键词]** 肾细胞癌;肾透明细胞癌;铜死亡;预后模型

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1420.2023.12.009

**[中图分类号]** R737.11 **[文献标志码]** A

## Development and validation of cuproptosis-related genes expression-based signature to predict overall survival of clear cell renal cell carcinoma

ZHANG Baochao DING Meng JI Changwei ZHANG Qing GUO Hongqian

(Department of Urology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing, 210000, China)

Corresponding author: GUO Hongqian, E-mail: dr.ghq@nju.edu.cn

**Abstract Objective:** To clarify an expression pattern of cuproptosis-related genes(CRGs) in individual overall survival(OS) risk evaluation among patients with clear cell renal cell carcinoma(ccRCC). **Methods:** In this study, 522 patients with ccRCC from the TCGA database were included. Differentially expressed genes(DEGs) were detected in a training cohort( $n=262$ ) to establish a gene classifier by Cox regression model. The accuracy of prognostic prediction of this gene classifier was validated in two validation cohorts( $n=260$  and  $n=522$ , respectively). Additionally, we conducted Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes(KEGG) and Gene Ontology(GO) analyses to assess the biological functions of the differentially expressed CRGs. **Results:** In the training cohort, a total of nine differentially expressed CRGs were associated with OS. An overall survival CRGs signature(OSCRG) consisting of three genes was developed to separate patients into high-risk and low-risk groups in the training cohort. In the training cohort, individuals with low-risk scores had longer OS( $P<0.0001$ ) than those with high-risk scores. We validated the prognostic accuracy of OSCRG in the two validation cohorts. Moreover, our results showed that patients with additional therapy in the high-risk group were more than those in the low-risk group. We developed a nomogram on the basis of the OSCRG and other variables that predicted an individual's OS risk, which was enhanced by adding VHL expression. The outcomes of GO and KEGG analyses showed that differentially expressed CRGs were metabolic-related. **Conclusion:** Three CRGs may be molecular markers to predict the prognosis of ccRCC, and useful to guide individualized therapeutic decisions.

**Key words** renal cell carcinoma; clear cell renal cell carcinoma; cuproptosis; signature

<sup>1</sup>南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科(南京,210000)

通信作者:郭宏骞,E-mail:dr.ghq@nju.edu.cn

肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)是起源于肾小管上皮细胞的恶性肿瘤,其预后具有极大的异质性<sup>[1]</sup>。TNM 分期系统是 ccRCC 最常使用的预后分类模型,在其治疗过程中起到决定性作用。然而在临床上一些具有相同 TNM 分期且接受相同治疗的患者预后却存在很大的差异。根据既往文献报道,30%~40%的 ccRCC 患者在接受手术切除后会发生复发和转移,5 年生存率为 10%~12%<sup>[2-3]</sup>。因此,仅仅使用 TNM 分期系统不能准确地预测 ccRCC 患者的预后。分子生物学上的异质性可能为 ccRCC 的预后差异提供合理解释。因此利用分子生物学特征对 ccRCC 患者预后的影响可能有助于对具有不同分子生物学特征患者的治疗提供指导。

在 2022 年,Tsvetkov 等<sup>[4]</sup>首次发现了一种不同于细胞凋亡、铁死亡、细胞焦亡等已知细胞死亡方式的新型细胞死亡方式:铜死亡。该项研究表明,包括 FDX1 在内的一些分子蛋白通过硫辛酸途径影响丙酮酸脱氢酶(PDH)复合体的功能进而调节铜死亡;并且细胞内铜稳态的改变会导致危及生命的疾病的发生,而铜离子载体和铜离子螯合剂可以用于肿瘤的治疗<sup>[4]</sup>。然而,目前尚无有关铜死亡相关基因(CRGs)在 ccRCC 中的表达差异以及对其预后影响的详细研究。

本研究通过 TCGA 数据库筛选与 ccRCC 患者预后相关的 CRGs 并构建预后模型(OSCRG),为 ccRCC 患者预后的预测及个体化治疗提供新的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据收集和实验设计

使用 UCSC Xena 网站(<https://xenabrowser.net/datapages/>)下载 TCGA 数据库中 ccRCC 患者的肿瘤组织(535 例)和癌旁组织(72 例)的转录组表达数据和临床病理数据。经过数据整理,最终纳入 522 例肿瘤组织样本和 71 例癌旁组织样本。根据随机分组原则将上述 522 例肿瘤组织样本随机分为训练集(262 例)和验证集 1(260 例),并将总体肿瘤样本作为验证集 2(522 例)。从既往研究中获得 10 个 CRGs<sup>[4]</sup>: *FDX1*、*LIAS*、*LIPT1*、*DLD*、*DLAT*、*PDHA1*、*PDHB*、*MTF1*、*GLS*、*CDKN2A*。

### 1.2 筛选构建 OSCRG 预后模型的候选基因

首先,在训练集中使用 R 语言的“edgeR”包将肿瘤组织和癌旁组织的 CRGs 表达数据进行差异性分析,以  $P < 0.05$ ,并且绝对值  $\text{Log}_2(\text{fold change}) > 1$  作为差异性显著基因。其次,使用单因素 Cox 回归分析筛选差异性表达的 CRGs 中与总体生存期(overall survival, OS)相关的基因。最后,使用 LASSO-Cox 回归分析筛选用于构建预后模型的候选

CRGs。

### 1.3 构建和验证 OSCRG 预后模型

首先,使用 LASSO-Cox 回归分析中的加权系数构建预后模型(OSCRG),即模型中每个 CRGs 的表达量乘以加权系数(*coefficient*)之和( $\text{OSCRG} = \sum_i^n \text{coefficient}_i \times \text{EXP}(\text{CRGs}_i)$ <sup>[5]</sup>)。其次,使用 X-tile 软件<sup>[6]</sup>在训练集和验证集中确定 OSCRG 预测 OS 的最佳截断值并根据该最佳截断值将患者分为高危组和低危组。最后,采用 Kaplan-Meier 生存分析比较高危组和低危组中患者 OS 差异并使用时间依赖性 ROC 曲线评估 OSCRG 对 OS 的预测能力;此外,使用单因素和多因素 Cox 分析探究 OS 的预测因素并采用  $\chi^2$  检验比较高危组和低危组中患者接受术后辅助治疗的差异。

### 1.4 构建和验证列线图

采用 R 语言的“rms”包,并根据多因素 Cox 回归分析中 OS 的独立预测因素和重要的临床病理参数构建预后列线图。其中列线图 A 的预测指标包括 OSCRG、年龄、病理分级、TNM 分期、临床分期。采用 C 指数和校准曲线评估列线图 A 的预测能力<sup>[7]</sup>;并绘制决策曲线评估列线图 A 对 OS 预测的临床适用性<sup>[8]</sup>。

鉴于 VHL 是公认的影响 ccRCC 预后的标志物,因此进一步研究 VHL 的表达量是否可以增强列线图 A 的预测能力。首先根据 VHL 的中位表达量将 522 例患者分为 VHL 高表达组和低表达组;其次在训练集中构建包含 VHL 表达量、年龄、病理级别、TNM 分期和临床分期的列线图 B 以及包含 OSCRG、VHL 表达量、年龄、病理级别、TNM 分期和临床分期的列线图 C;最后使用 ROC 曲线分别在训练集和验证集 2 中比较列线图 A、B 和 C 对 OS 的预测能力。

### 1.5 功能富集分析

采用 R 语言的“clusterProfiler”包对差异性表达的 CRGs 进行 KEGG 和 GO 富集分析,探究其可能的生物学功能。

### 1.6 统计学方法

所有的数据分析均使用 R 语言(4.1.3 版)进行,计量资料以  $\bar{X} \pm S$  或  $M(IQR)$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验或秩和检验;计数资料以例表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

训练集和验证集中患者的临床病理信息见表 1。在训练集、验证集 1 和验证集 2 中总体生存率分别为 65.3% (171/262), 69.2% (180/260) 和 67.2% (351/522);中位随访时间分别为 1 173 d ( $IQR$  1 458 d), 1 264 d ( $IQR$  1 318 d) 和 1 200 d ( $IQR$  1 371 d)。

### 2.1 筛选肿瘤组织和癌旁组织中差异性表达的 CRGs

通过差异性分析确定了 9 个差异性表达的 CRGs;其中 *CDKN2A*、*LIAS*、*LIPT1*、*MTF1* 在肿瘤组织中高表达, *PDHB*、*FDX1*、*PDHA1*、*DLD*、*GLS* 在肿瘤组织中低表达。并且在训练集中所有差异性表达的 CRGs 均与 ccRCC 患者的 OS 相关。

表 1 训练集和验证集患者的临床病理信息

项目	例, $\bar{x} \pm s, M(IQR)$		
	训练集 (262 例)	验证集 1 (260 例)	验证集 2 (522)
年龄/岁	59.9±11.9	61.1±12.1	60.5±12.0
性别			
男	182	159	341
女	80	101	181
随访时间/d	1 173 (1 458)	1 264 (1 318)	1 200 (1 371)
生存状态			
存活	171	180	351
死亡	91	80	171
术后辅助治疗			
是	51	42	93
否	26	29	55
NA	185	189	374
病理分级			
G <sub>x</sub>	3	2	5
G <sub>1</sub>	6	7	13
G <sub>2</sub>	112	111	223
G <sub>3</sub>	103	101	204
G <sub>4</sub>	37	37	74
NA	1	2	3
M 分期			
M <sub>x</sub>	17	11	28
M <sub>0</sub>	207	207	414
M <sub>1</sub>	37	41	78
NA	1	1	2
N 分期			
N <sub>x</sub>	140	128	268
N <sub>0</sub>	116	122	238
N <sub>1</sub>	6	10	16
T 分期			
T <sub>1</sub>	132	133	265
T <sub>2</sub>	40	28	68
T <sub>3</sub>	86	92	178
T <sub>4</sub>	4	7	11
临床分期			
I 期	130	129	259
II 期	31	25	56
III 期	61	61	122
IV 期	40	42	82
NA	—	3	3
OSFRG			
低危组	142	149	291
高危组	120	111	231

### 2.2 构建和验证 OSCRG 预后模型

使用 LASSO-Cox 回归分析,根据最小 AIC 信息准则(Akaike information criterion;赤池信息准则)最终确定 3 个 CRGs 构建 OSCRG 预后模型。计算 OSCRG = (-0.46297 × FDX1 表达量) + (-0.26329 × MTF1 表达量) + (0.20262 × CDKN2A 表达量)。使用 X-tile 软件确定预测 OS 的最佳 OSCRG 截断值(-5.75),并根据该值将训练集中的患者分为高危组(117 例)和低危组(145 例)。Kaplan-Meier 生存分析显示低危组患者的 3 年和 5 年总体生存率分别为 86.8%(95%CI:0.812~0.929)和 77.9%(95%CI:0.704~0.863);而高危组患者的 3 年和 5 年总体生存率分别为 59.5%(95%CI:0.500~0.701)和 42.2%(95%CI:0.327~0.545)。低危组患者的 OS 明显长于高危组( $P < 0.000 1$ )(图 1a)。在训练集中,OSCRG 预测 1、3、5 年 OS 的准确性分别为 0.64、0.69、0.67(图 1b)。

采用同样的方法分别将验证集 1(高危组 125 例,低危组 135 例)和验证集 2(高危组 254 例,低危组 268 例)中的患者分组。图 1c~f 显示在验证集中低危组患者的 OS 均明显长于高危组且预测能力较好。以上结果揭示了 OSCRG 预后模型良好的有效性及稳定性。

### 2.3 评估 OSCRG 预后模型对 OS 的独立预测作用

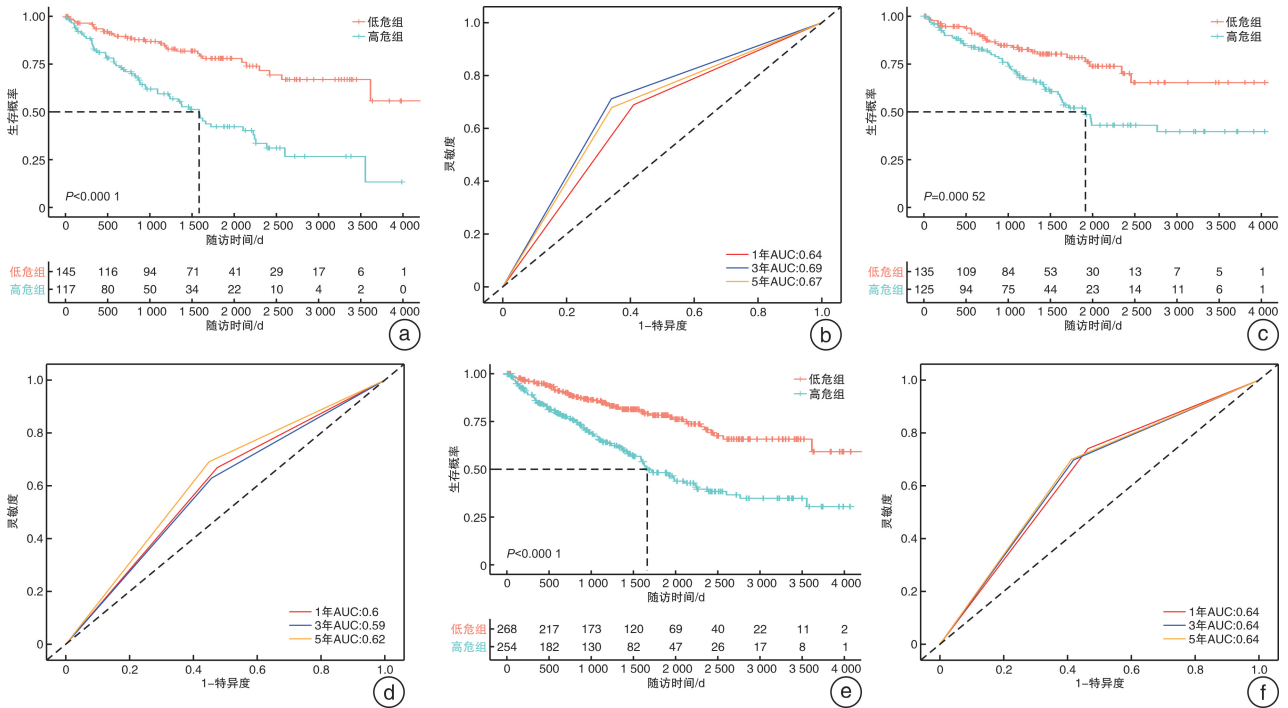
单因素和多因素 Cox 回归分析结果显示在训练集和验证集中 OSCRG 预后模型均与 OS 显著相关(图 2、表 2)。说明 OSCRG 预后模型是 OS 的独立预测因子。

### 2.4 评估 OSCRG 预后模型与术后辅助治疗的关系

在训练集中有 72 例患者具有完整的术后辅助治疗数据(包括辅助放疗、化疗、转移灶切除、局部复发病灶切除),其中 55 例(66.2%)患者接受术后辅助治疗。 $\chi^2$  结果显示在低危组具有更高的术后辅助治疗发生率(30 例 vs 21 例,  $P = 0.045$ )。这一结果分别在验证集 1 和验证集 2 中得到了验证(图 3)。

### 2.5 构建和验证列线图

在训练集中采用多因素 Cox 回归分析结果构建预测 OS 的列线图 A(图 4)。并且在训练集和验证集中列线图 A 均具有良好的预测能力(训练集:C 指数 = 0.785,95%CI:0.740~0.830,图 5a;验证集 1:C 指数 = 0.766,95%CI:0.715~0.817,图 5b;验证集 2:C 指数 = 0.772,95%CI:0.737~0.807,图 5c)。临床决策曲线结果表明与临床病理参数相比,列线图 A 能够在主要的 OS 范围内提供最大的净收益(图 6)。在训练集中添加 VHL 表达量后重新绘制列线图 B 和 C(图 7a、b)。ROC 曲线显示在训练集和验证集 2 中列线图 C 对 OS 的预测能力均优于列线图 A 和 B(图 7c、d)。



a: 训练集的 Kaplan-Meier 分析曲线; b: 训练集的时间依赖性 ROC 曲线; c: 验证集 1 的 Kaplan-Meier 分析曲线; d: 验证集 1 的时间依赖性 ROC 曲线; e: 验证集 2 的 Kaplan-Meier 分析曲线; f: 验证集 2 的时间依赖性 ROC 曲线。

图 1 Kaplan-Meier 分析曲线和时间依赖性 ROC 曲线

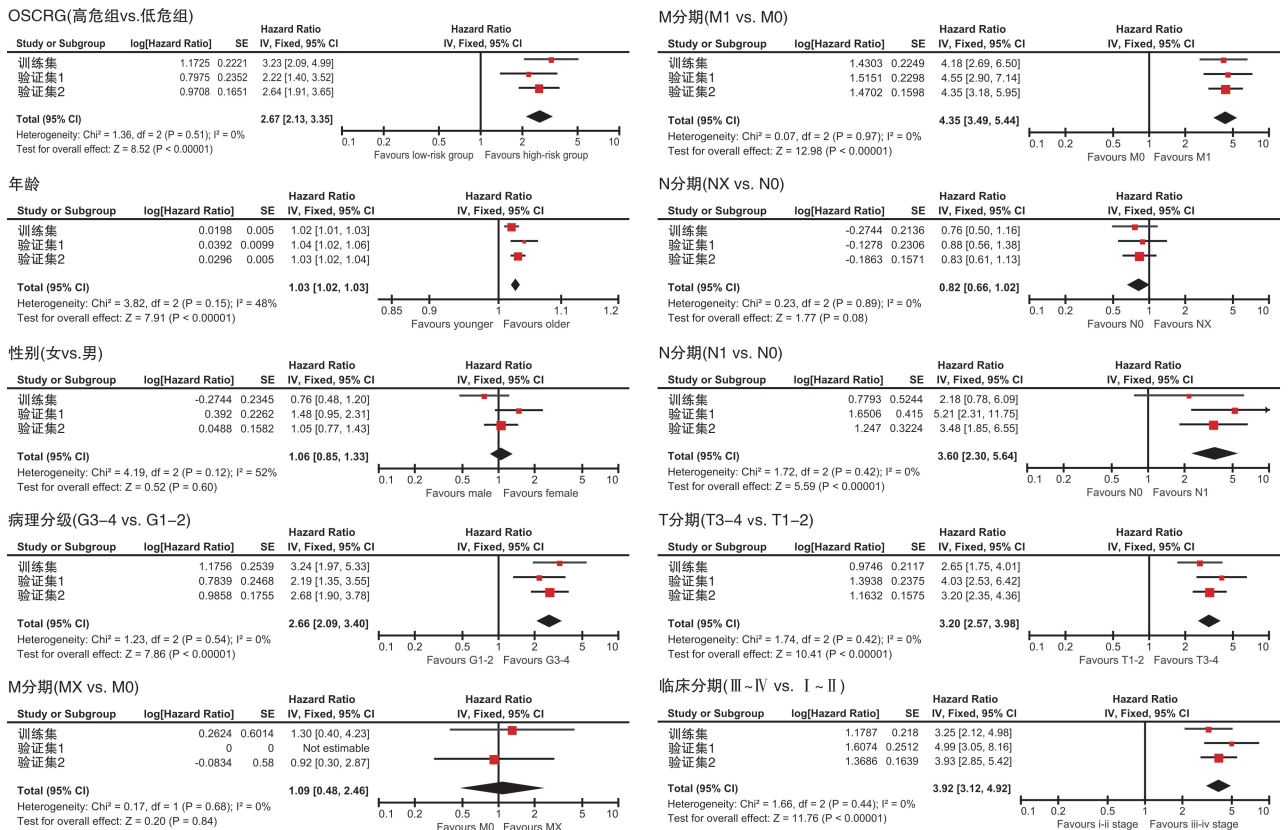


图 2 单因素 Cox 回归分析

### 2.6 基因功能富集分析

GO 富集分析结果显示差异性表达的 CRGs 主要分布于线粒体基质和氧化还原酶复合体等代谢相关的细胞组分并参与丙酮酸和乙酰 CoA 的生

物合成等代谢相关的生物过程 ( $P_{\text{adjust}} < 0.05$ ) (图 8a)。KEGG 富集分析结果显示差异性表达的 CRGs 在三羧酸(TCA)循环相关通路中富集显著 ( $P_{\text{adjust}} < 0.05$ ) (图 8b)。

表 2 多因素 Cox 回归分析

项目	训练集		验证集 1		验证集 2	
	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值	HR(95%CI)	P 值
OSCRG						
高危组	Ref					
低危组	0.39(0.25~0.60)	<0.000 1	0.51(0.31~0.83)	0.006 7	0.44(0.32~0.62)	<0.000 1
年龄	1.03(1.01~1.05)	0.005 0	1.03(1.01~1.06)	0.002 6	1.03(1.02~1.05)	<0.000 1
性别						
女	Ref					
男	1.41(0.87~2.29)	0.159 3	0.60(0.36~1.00)	0.048 0	0.98(0.70~1.36)	0.888 3
病理分级						
G <sub>1~2</sub>	Ref					
G <sub>3~4</sub>	2.03(1.19~3.45)	0.008 9	1.20(0.70~2.07)	0.502 3	1.60(1.10~2.32)	0.014 0
T 分期						
T <sub>1~2</sub>	Ref					
T <sub>3~4</sub>	1.12(0.50~2.53)	0.780 7	0.78(0.29~2.11)	0.624 2	0.91(0.50~1.68)	0.765 3
N 分期						
N <sub>0</sub>	Ref					
N <sub>1</sub>	2.04(0.65~6.38)	0.218 5	1.06(0.41~2.76)	0.902 6	1.51(0.76~3.00)	0.237 1
N <sub>x</sub>	0.64(0.41~0.99)	0.045 9	0.91(0.55~1.50)	0.713 6	0.78(0.56~1.07)	0.126 5
M 分期						
M <sub>0</sub>	Ref					
M <sub>1</sub>	2.62(1.47~4.67)	0.001 0	2.72(1.53~4.81)	0.000 6	2.46(1.67~3.63)	<0.000 1
M <sub>x</sub>	0.88(0.27~2.87)	0.835 2	0(0~int)	0.995 6	0.81(0.26~2.58)	0.722 5
临床分期						
I~II	Ref					
III~IV	1.53(0.59~4.01)	0.383 9	3.10(1.01~9.50)	0.048 0	2.17(1.07~4.37)	0.030 9

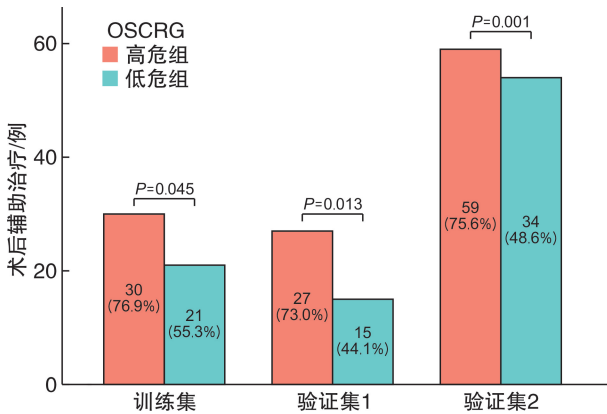


图 3 术后辅助治疗的比较

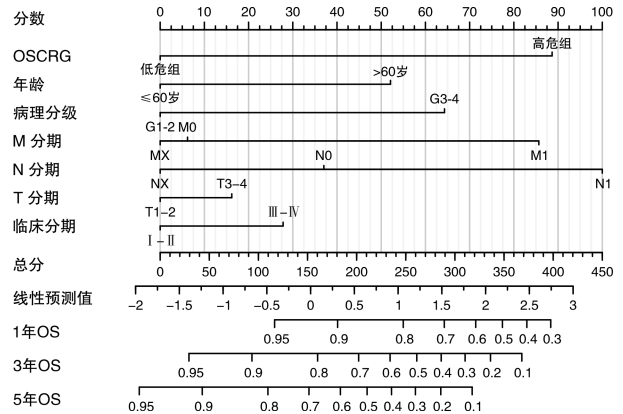
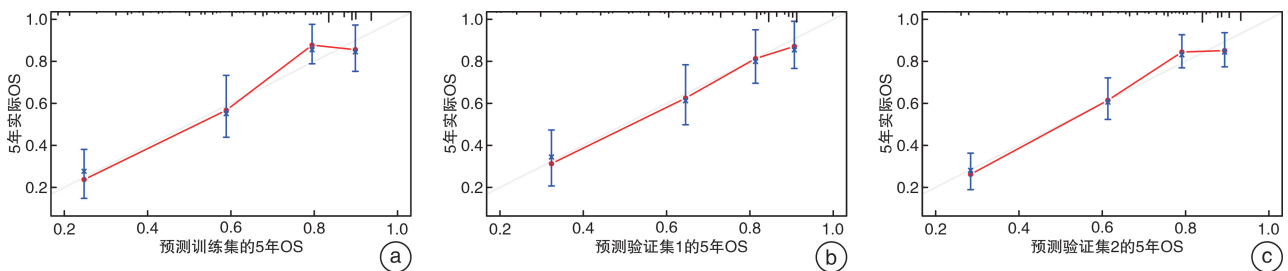
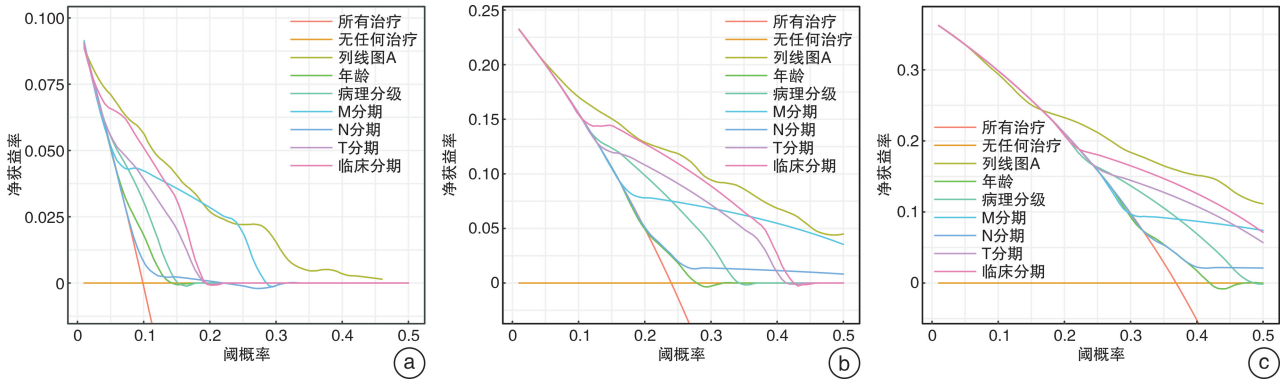


图 4 列线图 A



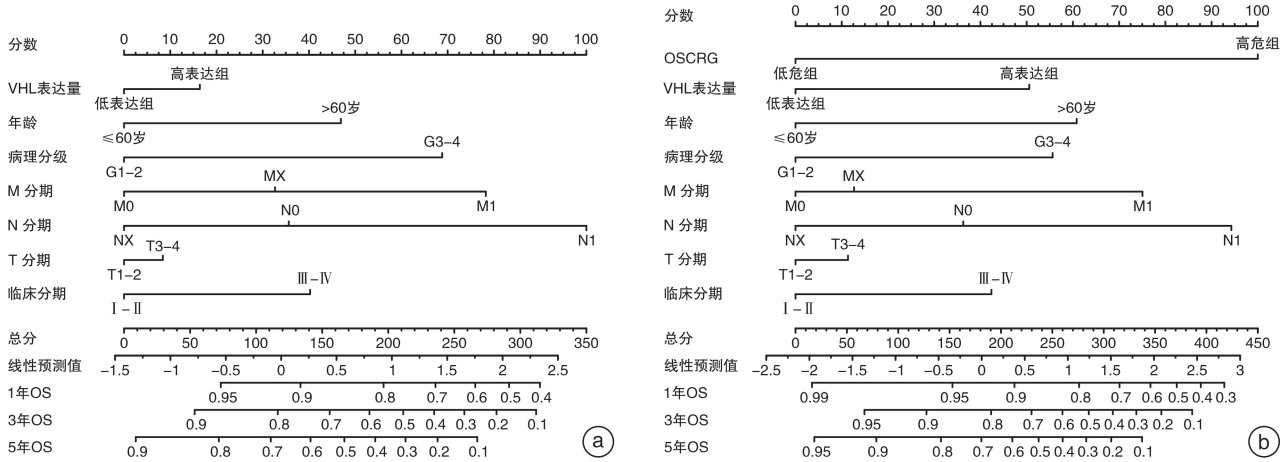
a: 预测训练集的 5 年 OS 的校准曲线; b: 预测验证集 1 的 5 年 OS 的校准曲线; c: 预测验证集 2 的 5 年 OS 的校准曲线。

图 5 列线图 A 的校准曲线



a: 预测 1 年 OS 的临床适用性分析; b: 预测 3 年 OS 的临床适用性分析; c: 预测 5 年 OS 的临床适用性分析。

图 6 列线图 A 在验证集 2 中的临床适用性分析



a: 列线图 B; b: 列线图 C; c: 训练集中列线图 A、B 和 C 的比较; d: 验证集 2 中列线图 A、B 和 C 的比较。

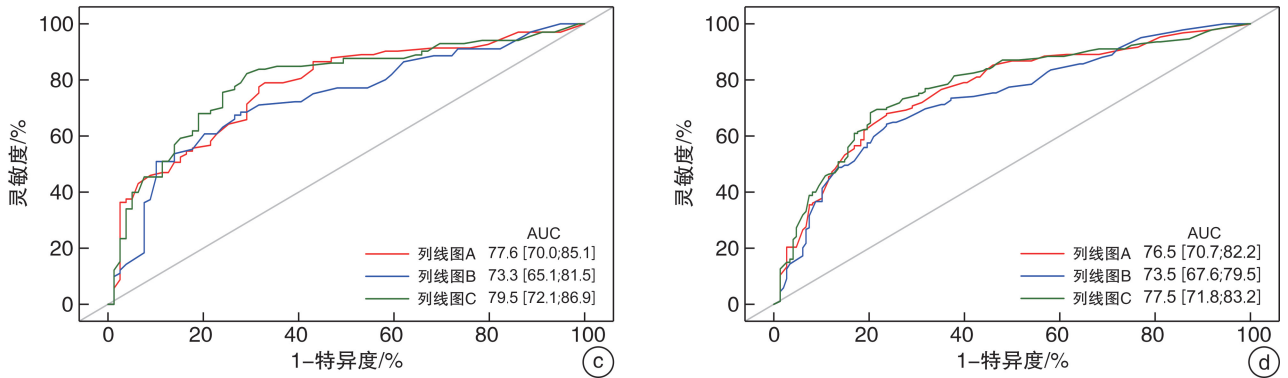
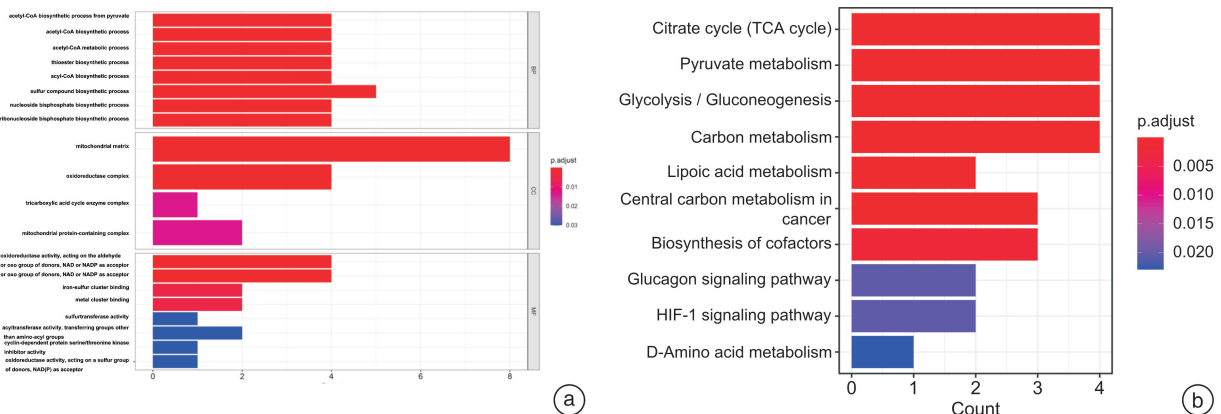


图 7 列线图 B 和 C 以及列线图 A、B 和 C 预测能力的比较



a: GO 富集分析; b: KEGG 富集分析。

图 8 基因功能富集分析

### 3 讨论

本研究基于 3 种 CRGs 开发并验证了一种预测 ccRCC 患者 OS 的新型预后模型,与临床病理参数相比,该预后模型提高了预测 ccRCC 患者 OS 的准确性。根据 OSCRG 预测模型结合临床病理参数绘制的列线图对 OS 具有良好的预测能力,并且在添加 VHL 表达量之后加强了其预测能力。富集分析表明在肿瘤组织和癌旁组织中差异性表达的 CRGs 在代谢相关通路富集。

分子生物学的进步使得基于基因表达水平的风险分层指导各类肿瘤治疗成为可能<sup>[9-13]</sup>。虽然既往一些研究证明在 ccRCC 患者的肿瘤组织和癌旁组织之间差异性表达的基因与预后相关<sup>[14-18]</sup>,但由于实验对象和实验设计的异质性以及混杂因素的存在使得研究结果并不一致。铜死亡是一种新型的细胞死亡方式,以铜离子通过脂酰化 TCA 循环相关蛋白诱导细胞死亡为特征<sup>[4]</sup>,并且可能用于恶性肿瘤的治疗。在本研究中我们从 TCGA 数据库中获得 ccRCC 患者的转录组数据和临床病理数据,通过差异性分析发现 90% 的 CRGs 在 ccRCC 患者肿瘤组织和癌旁组织中差异性表达,并且单因素 Cox 回归分析显示所有差异性表达的 CRGs 在训练集中均与 OS 相关。这些结果表明 CRGs 在 ccRCC 患者中有巨大的预测 OS 的潜能。因此我们进一步基于 CRGs 构建并验证了 OSCRG 预后模型,结果表明其对 ccRCC 患者的 OS 具有良好的预测能力。

本研究结果显示与高危组患者相比,低危组患者术后接受辅助治疗概率更小,这说明高危组患者术后更容易出现复发和转移,术后需要更积极的治疗措施来预防复发和转移。既往研究结果显示,在接受手术治疗后的 ccRCC 患者中 20%~40% 会发生远处转移以及 30% 会出现复发<sup>[19-22]</sup>,对于这类患者术后需要接受放疗、化疗、免疫治疗和靶向治疗等辅助治疗<sup>[23]</sup>。而我们的研究结果表明 OS-CRG 预测模型有助于这类患者的筛选。

在本研究 OSCRG 预测模型所包含的 3 个 CRGs 中,FDX1 是铜死亡中蛋白质脂酰化上游的关键调节因子<sup>[4]</sup>,其功能的缺陷能够改变细胞的代谢状态,尤其是线粒体细胞色素的代谢<sup>[24-26]</sup>。Zhang 等<sup>[27]</sup>的研究指出 FDX1 在肺腺癌中表达明显降低且其表达水平较低的患者预后更差。*MTF1*、*CDKN2A* 是丙酮酸脱氢酶复合体的组成部分,是铜死亡中负向调节蛋白质脂酰化的关键因子<sup>[4]</sup>。既往研究证明 *MTF1* 在结直肠癌中参与铜离子的运输和铜离子稳态的调节<sup>[28]</sup>,并且抑制其表达后可以抑制卵巢癌细胞的上皮间充质转化、增殖和迁移<sup>[29]</sup>。由 *CDKN2A* 编码的 p14ARF 和 p16INK4a 的缺失与散发型 RCC 侵袭能力的增强

和不好的预后显著相关<sup>[30]</sup>。p14ARF 和 p16INK4a 在调节细胞周期中起重要作用<sup>[31]</sup>,*CDKN2A* 的突变导致这两种蛋白的丢失,释放出 G1/S 和 G2/M 细胞周期检查点,导致细胞增殖的失控和肿瘤的形成。因此,本研究中的 OSCRG 预测模型有成为 ccRCC 个体化治疗预测工具的潜力,并可能提供潜在的治疗靶点。

本研究中 GO 和 KEGG 富集分析结果显示差异性表达的 CRGs 在代谢相关的生物过程和通路显著富集,这与铜死亡的机制一致<sup>[4]</sup>。包含在 OS-CRG 预测模型中的 3 个基因(*FDX1*、*MTF1* 和 *CDKN2A*)为差异性表达的 CRGs,结合其对患者预后的预测作用,我们可以合理地进行推测:铜死亡和肿瘤关系密切。

尽管如 TNM 分期和病理分级等传统的预后因素通常用于预测肿瘤的预后,但本研究中构建的列线图能够更好地预测 ccRCC 的预后,这可能与 OSCRG 预测模型能够更好地反映肿瘤的分子生物学层面的异质性有关。本研究中构建的列线图的预测能力均在验证集中得到了验证,因此其可为预测 ccRCC 的预后提供可靠的工具。

本研究存在的局限性:首先,本研究中所有数据均从公共数据库中获得,其结果缺乏现实数据的验证;其次,本研究中的验证队列也来源于 TCGA 数据库,缺乏外部验证数据;再者,CRGs 影响 ccRCC 预后的具体机制有待进一步研究;最后,CRGs 是否通过铜死亡途径来影响 ccRCC 的预后尚不清楚,需要进一步的验证。

尽管存在上述的局限性,但与传统临床病理预测因素相比,基于 CRGs 构建的 ccRCC 预测模型能够更准确地预测 ccRCC 的 OS。通过该预后模型可以准确地筛选 ccRCC 的高危患者,为个体化治疗提供参考依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Singh D. Current updates and future perspectives on the management of renal cell carcinoma[J]. Life Sci, 2021,264:118632.
- [2] Obradovic A, Chowdhury N, Haake SM, et al. Single-cell protein activity analysis identifies recurrence-associated renal tumor macrophages[J]. Cell, 2021,184(11):2988-3005. e16.
- [3] Deng T, He ZH, Duan XL, et al. STAM prolongs clear cell renal cell carcinoma patients' survival via inhibiting cell growth and invasion[J]. Front Oncol, 2021,11:611081.
- [4] Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins[J]. Science, 2022,375(6586):1254-1261.
- [5] Shao W, Yang ZC, Fu Y, et al. The pyroptosis-related signature predicts prognosis and indicates immune

- microenvironment infiltration in gastric cancer [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 676485.
- [6] Zhuang W, Chen JB, Li YN, et al. Valuation of lymph node dissection in localized high-risk renal cell cancer using X-tile software [J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52 (2): 253-262.
- [7] Su W, He BH, Zhang YD, et al. C-index regression for recurrent event data [J]. *Contemp Clin Trials*, 2022, 118: 106787.
- [8] Van Calster B, Wynants L, Verbeek JFM, et al. Reporting and interpreting decision curve analysis: a guide for investigators [J]. *Eur Urol*, 2018, 74 (6): 796-804.
- [9] Tang XR, Li YQ, Liang SB, et al. Development and validation of a gene expression-based signature to predict distant metastasis in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a retrospective, multicentre, cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19 (3): 382-393.
- [10] Thakur T, Batra I, Luthra M, et al. Gene expression-assisted cancer prediction techniques [J]. *J Healthc Eng*, 2021, 2021: 4242646.
- [11] Pleasance E, Bohm A, Williamson LM, et al. Whole-genome and transcriptome analysis enhances precision cancer treatment options [J]. *Ann Oncol*, 2022, 33 (9): 939-949.
- [12] Yu XC, Cao S, Zhou Y, et al. Co-expression based cancer staging and application [J]. *Sci Rep*, 2020, 10 (1): 10624.
- [13] Li YM, Jin JS, Bai F. Cancer biology deciphered by single-cell transcriptomic sequencing [J]. *Protein Cell*, 2022, 13 (3): 167-179.
- [14] Xu WH, Xu Y, Wang J, et al. Prognostic value and immune infiltration of novel signatures in clear cell renal cell carcinoma microenvironment [J]. *Aging*, 2019, 11 (17): 6999-7020.
- [15] Chang KL, Yuan C, Liu XG. Ferroptosis-related gene signature accurately predicts survival outcomes in patients with clear-cell renal cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 649347.
- [16] Zhang ZD, Lin EY, Zhuang HK, et al. Construction of a novel gene-based model for prognosis prediction of clear cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Cell Int*, 2020, 20: 27.
- [17] Wang S, Chen SM, Ying YF, et al. Comprehensive analysis of ferroptosis regulators with regard to PD-L1 and immune infiltration in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 676142.
- [18] Yin XM, Wang ZY, Wang JF, et al. Development of a novel gene signature to predict prognosis and response to PD-1 blockade in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Oncoimmunology*, 2021, 10 (1): 1933332.
- [19] Rappold PM, Vuong L, Leibold J, et al. A targetable myeloid inflammatory state governs disease recurrence in clear-cell renal cell carcinoma [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12 (10): 2308-2329.
- [20] Gill DM, Hahn AW, Hale P, et al. Overview of current and future first-line systemic therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2018, 19 (1): 6.
- [21] Lalani AK A, McGregor BA, Albiges L, et al. Systemic treatment of metastatic clear cell renal cell carcinoma in 2018: current paradigms, use of immunotherapy, and future directions [J]. *Eur Urol*, 2019, 75 (1): 100-110.
- [22] Chen YL, Jiang SJ, Lu ZY, et al. Development and verification of a nomogram for prediction of recurrence-free survival in clear cell renal cell carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (2): 1245-1255.
- [23] Ljungberg B, Albiges L, Abu-Ghanem Y, et al. European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update [J]. *Eur Urol*, 2019, 75 (5): 799-810.
- [24] Tsvetkov P, Detappe A, Cai K, et al. Mitochondrial metabolism promotes adaptation to proteotoxic stress [J]. *Nat Chem Biol*, 2019, 15 (7): 681-689.
- [25] Schulz V, Basu S, Freibert SA, et al. Functional spectrum and specificity of mitochondrial ferredoxins FDX1 and FDX2 [J]. *Nat Chem Biol*, 2023, 19 (2): 206-217.
- [26] Shi YB, Ghosh M, Kovtunovych G, et al. Both human ferredoxins 1 and 2 and ferredoxin reductase are important for iron-sulfur cluster biogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012, 1823 (2): 484-492.
- [27] Zhang ZY, Ma YR, Guo XL, et al. FDX1 can impact the prognosis and mediate the metabolism of lung adenocarcinoma [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 749134.
- [28] Barresi V, Trovato-Salinaro A, Spampinato G, et al. Transcriptome analysis of copper homeostasis genes reveals coordinated upregulation of SLC31A1, SCO1, and COX11 in colorectal cancer [J]. *FEBS Open Bio*, 2016, 6 (8): 794-806.
- [29] Ji L, Zhao GN, Zhang P, et al. Knockout of MTF1 inhibits the epithelial to mesenchymal transition in ovarian cancer cells [J]. *J Cancer*, 2018, 9 (24): 4578-4585.
- [30] El-Mokadem I, Lim A, Kidd T, et al. Microsatellite alteration and immunohistochemical expression profile of chromosome 9p21 in patients with sporadic renal cell carcinoma following surgical resection [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16: 546.
- [31] Pomerantz J, Schreiber-Agus N, Liégeois NJ, et al. The Ink4a tumor suppressor gene product, p19Arf, interacts with MDM2 and neutralizes MDM2's inhibition of p53 [J]. *Cell*, 1998, 92 (6): 713-723.

(收稿日期: 2022-12-27)