

# 利用机器学习 (Machine learning) 肺癌细胞程序性死亡的研究进展

翁妃萱

韶关学院

DOI:10.12238/bmtr.v7i2.13379

**[摘要]** 肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,具有高度异质性和不良预后。机器学习是一种通过数据驱动模式识别和预测的强大工具。其在肺癌预后标志物开发中展现出巨大潜力,能够从多组学数据中挖掘关键分子,助力精准诊疗。本文综述了肺癌的病理生理学、细胞程序性死亡机制及机器学习在肺癌预后标志物研究中的应用进展。

**[关键词]** 肺癌的治疗方法; 细胞程序性死亡; 机器学习

中图分类号: Q254 文献标识码: A

## Progress in programmed lung cancer cell death using machine learning (Machine learning)

Feixuan Weng

Shaoguan University

**[Abstract]** Lung cancer is the malignant tumor with the highest morbidity and mortality worldwide, with high heterogeneity and poor prognosis. Machine learning is a powerful tool for data-driven pattern recognition and prediction. It has shown great potential in the development of prognostic markers for lung cancer, and can tap key molecules from multi-omics data to facilitate accurate diagnosis and treatment. This review summarizes the pathophysiology of lung cancer, programmed cell death mechanisms and the application of machine learning in the study of prognostic markers in lung cancer.

**[Key words]** treatment of lung cancer; programmed cell death; machine learning

### 引言

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一,其中非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC)和小细胞肺癌(Small Cell Lung Cancer, SCLC)是两大主要亚型,分别占肺癌病例的85%和15%(Sung et al., 2021)。在我国,肺癌的发病率和死亡率均居恶性肿瘤首位,2020年新发病例数约为82万,死亡病例数约为71万(Chen et al., 2016)。尽管肺癌的诊断技术不断进步,但其早期诊断仍面临巨大挑战。例如,NSCLC的异质性强,传统影像学检查难以准确区分其亚型(如腺癌和鳞癌),而SCLC的侵袭性强,早期易发生转移,导致诊断时多已处于晚期(Herbst et al., 2018)。此外,现有的生物标志物(如EGFR突变)在部分患者中缺乏敏感性,限制了精准诊断的应用。

机器学习(Machine Learning, ML)是一种通过数据驱动的方法,能够从复杂的生物医学数据中提取有价值的信息,为肺癌的诊断和分型提供了新的解决方案(Jordan & Mitchell, 2015)。通过整合多组学数据(如基因组学、转录组学和影像学数据),

机器学习算法可以识别出与肺癌亚型相关的特征性模式,从而提高诊断的准确性和效率。例如,支持向量机(Support Vector Machine, SVM)和随机森林(Random Forest, RF)等算法在肺癌亚型分类和预后预测中表现出色,能够弥补传统诊断方法在灵敏性和特异性上的不足(Libbrecht & Noble, 2015)。此外,深度学习(Deep Learning, DL)在医学影像分析中的应用,使得早期肺癌的检出率显著提高,为临床决策提供了有力支持(Esteva et al., 2017)。

本文综述了肺癌的病理生理学及流行病学特征,探讨了细胞程序性死亡(Programmed Cell Death, PCD)在肺癌发生发展中的作用,并重点介绍了机器学习在挖掘肺癌预后标志物中的应用。通过分析现有研究,本文总结了机器学习在肺癌诊断、分型和预后预测中的潜力,为未来肺癌的精准诊疗提供了新的思路 and 方向。

**1 肺癌的病理生理学(Pathology and epidemiology) 及流行病学(Epidemiology)**

癌症是一类以细胞异常增殖和扩散为特征的疾病,其本质是细胞生长调控机制的失调。正常细胞在生长、分裂和死亡过程中受到严格的调控,而癌细胞则逃脱了这些调控机制,表现出不受控制的增殖、侵袭和转移能力。癌症的发生通常与基因突变、表观遗传改变以及微环境异常密切相关,这些因素共同导致细胞从正常状态向恶性状态转化。肺癌是起源于支气管黏膜或肺泡上皮的恶性肿瘤,是全球范围内发病率和死亡率最高的癌症之一。根据世界卫生组织(WHO)的分类,肺癌主要分为两大类:非小细胞肺癌(NSCLC)和小细胞肺癌(SCLC)。非小细胞肺癌约占所有肺癌病例的85%,包括腺癌、鳞状细胞癌和大细胞癌等亚型;而小细胞肺癌则占10%-15%,其特点是生长迅速且早期易发生转移。不同分型的肺癌在病理特征、治疗策略及预后方面存在显著差异,因此准确的分型诊断对于制定个性化治疗方案至关重要。

肺癌的发生是多种风险因素共同作用的结果,其中吸烟是最主要的危险因素。研究表明,吸烟与肺癌的发生密切相关,约85%的肺癌病例可归因于烟草使用(Sung et al., 2021)。烟草烟雾中含有多种致癌物质,如多环芳烃(Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs)和亚硝胺(Nitrosamines),这些物质可直接损伤支气管和肺泡上皮细胞的DNA,导致基因突变和细胞恶性转化(Hecht, 2012)。此外,二手烟(Secondhand Smoke)暴露也是肺癌的重要风险因素,长期暴露于二手烟环境中的人群患肺癌的风险显著增加(Kim et al., 2014)。除了吸烟,环境暴露和职业因素也在肺癌的发病中起重要作用。例如,长期接触石棉(Asbestos)、砷(Arsenic)、氡气(Radon)等致癌物质的人群,其肺癌发病率显著高于普通人群(Alberg et al., 2013)。氡气是一种无色无味的放射性气体,广泛存在于土壤和建筑材料中,是仅次于吸烟的第二大肺癌危险因素(Darby et al., 2005)。此外,空气污染,尤其是细颗粒物(Fine Particulate Matter, PM<sub>2.5</sub>)的长期暴露,也被证实与肺癌发病风险增加相关(Pope et al., 2002)。生活方式和遗传因素也在肺癌的发生中扮演重要角色。缺乏体育锻炼、高脂肪饮食以及维生素摄入不足等不健康的生活方式可能增加肺癌风险(Malhotra et al., 2016)。同时,家族遗传史也是肺癌的危险因素之一,某些基因突变(如EGFR、KRAS等)与肺癌的易感性密切相关。综上所述,肺癌的发生是多因素共同作用的结果,减少危险因素暴露是预防肺癌的重要策略。

肺癌是全球范围内发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一。根据2020年全球癌症统计数据(GLOBOCAN 2020),肺癌的新发病例数约为220万,死亡病例数接近180万,位居所有癌症之首。从地域分布来看,肺癌的发病率在发达国家较高,尤其是北美和欧洲地区,但近年来亚洲国家的肺癌发病率也呈现显著上升趋势。中国作为全球人口最多的国家,肺癌的疾病负担尤为严重。据统计,2020年中国肺癌新发病例数约为82万,死亡病例数约为71万,分别占全球肺癌发病和死亡总数的37%和39%。肺癌的发病率与年龄和性别密切相关。从年龄分布来看,肺癌的发病率随年龄增长而显著上升,尤其是在50岁以上人群中,发病率呈现指数级增长。在性别差异方面,男性肺癌的发病率显著高于女性,这与男

性吸烟率较高以及职业暴露风险较大有关。然而,近年来女性肺癌发病率也在逐年上升,可能与二手烟暴露、室内空气污染(如烹饪油烟)以及激素水平变化等因素有关。从时间趋势来看,尽管部分发达国家通过控烟政策和环境治理措施使肺癌发病率有所下降,但在许多发展中国家,肺癌的发病率仍呈上升趋势。这一现象与工业化进程加快、空气污染加剧以及吸烟率居高不下密切相关。因此,加强肺癌的早期筛查和预防措施,尤其是在高发地区和高危人群中,是降低肺癌疾病负担的关键。

肺癌的临床症状多样且缺乏特异性,早期症状常不明显,导致许多患者在确诊时已处于中晚期。常见的临床症状包括持续性咳嗽(Persistent Cough)、咳血(Hemoptysis)、胸痛(Chest Pain)、呼吸困难(Dyspnea)以及体重下降(Weight Loss)等。其中,咳血是肺癌的典型症状之一,通常表现为痰中带血或大量咯血,这是由于肿瘤侵犯支气管黏膜或血管所致。此外,部分患者可能出现副肿瘤综合征(Paraneoplastic Syndrome),如高钙血症(Hypercalcemia)或抗利尿激素分泌异常综合征(SIADH),这些症状与肿瘤分泌的生物活性物质有关。肺癌的诊断主要依赖于影像学检查和组织病理学检查。胸部计算机断层扫描(Chest Computed Tomography, CT)是肺癌筛查和诊断的首选影像学方法,能够清晰显示肺部病变的位置、大小、形态及其与周围组织的关系。对于疑似肺癌的患者,低剂量CT(Low-Dose CT, LDCT)筛查可显著提高早期肺癌的检出率。此外,正电子发射断层扫描(Positron Emission Tomography, PET-CT)在评估肿瘤分期和转移方面具有重要价值。组织病理学检查是确诊肺癌的金标准。通过支气管镜检查(Bronchoscopy)或经皮肺穿刺活检(Percutaneous Lung Biopsy)获取病变组织,进行病理学分析,可明确肺癌的类型和分子特征。近年来,液体活检(Liquid Biopsy)技术也逐渐应用于肺癌的早期诊断和疗效监测,通过检测血液中的循环肿瘤DNA(Circulating Tumor DNA, ctDNA)或循环肿瘤细胞(Circulating Tumor Cells, CTCs),为肺癌的精准诊疗提供了新途径。肺癌的治疗方法主要包括手术治疗(Surgery)、化学治疗(Chemotherapy)、放射治疗(Radiotherapy)、靶向治疗(Targeted Therapy)和免疫治疗(Immunotherapy),具体方案的选择取决于肺癌的类型、分期以及患者的整体健康状况。对于早期非小细胞肺癌(Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC),手术切除是首选治疗方法,常见的手术方式包括肺叶切除术(Lobectomy)和楔形切除术(Wedge Resection),旨在彻底切除肿瘤组织。对于中晚期肺癌患者,化学治疗和放射治疗是主要的治疗手段。化学治疗通过使用细胞毒性药物(如铂类药物)抑制肿瘤细胞的增殖,通常与放射治疗联合应用以提高疗效(Chemoradiotherapy)。近年来,靶向治疗在驱动基因突变阳性的肺癌患者中取得了显著进展,例如针对表皮生长因子受体(Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR)突变和间变性淋巴瘤激酶(Anaplastic Lymphoma Kinase, ALK)重排的靶向药物,显著延长了患者的生存期。免疫治疗是肺癌治疗领域的重大突破,主要通过免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors)如程序性死亡受体-1(Progra

mmed Death-1, PD-1) 和程序性死亡配体-1 (Programmed Death-Ligand 1, PD-L1) 抑制剂, 激活患者自身的免疫系统来攻击肿瘤细胞。免疫治疗在晚期肺癌患者中显示出持久的疗效, 已成为肺癌综合治疗的重要组成部分。

## 2 细胞程序性死亡 (Programmed cell death)

细胞程序性死亡 (Programmed Cell Death, PCD) 是一种由基因调控的主动细胞死亡过程, 对维持组织稳态和发育至关重要。与程序性死亡不同, 坏死 (Necrosis) 是一种被动的细胞死亡形式, 通常由外部损伤 (如缺血、毒素或物理损伤) 引发, 导致细胞膜破裂和炎症反应 (Kerr et al., 1972)。程序性死亡主要包括凋亡 (Apoptosis)、自噬 (Autophagy) 和焦亡 (Pyroptosis) 等形式, 每种形式在生理和病理过程中发挥独特作用。

细胞程序性死亡 (Programmed Cell Death, PCD) 根据分子机制和形态特征可分为多种类型, 包括凋亡 (Apoptosis)、程序性坏死 (Necroptosis)、焦亡 (Pyroptosis)、铁死亡 (Ferroptosis) 和铜死亡 (Cuproptosis) 等 (Galluzzi et al., 2018)。\*\*凋亡\*\* 是经典的PCD形式, 由半胱天冬酶 (Caspase) 家族介导, 表现为细胞皱缩、染色质凝集和凋亡小体形成, 不引发炎症反应。\*\*程序性坏死\*\* 依赖受体相互作用蛋白激酶 (RIPK1/RIPK3) 和混合系列蛋白激酶结构域样蛋白 (MLKL), 导致细胞膜破裂并释放损伤相关分子模式 (DAMPs), 引发强烈炎症 (Tang et al., 2019)。\*\*焦亡\*\* 由炎症小体 (Inflammasome) 激活 Caspase-1 或 Caspase-4/5/11, 切割 Gasdermin D (GSDMD) 形成细胞膜孔洞, 释放白细胞介素 (IL-1 $\beta$  / IL-18), 兼具细胞死亡和免疫激活功能 (Shi et al., 2017)。铁死亡以脂质过氧化 (Lipid(1) Peroxidation) 为特征, 由谷胱甘肽过氧化物酶4 (GPX4) 活性抑制或铁离子蓄积引发, 形态学表现为线粒体嵴消失 (Dixon et al., 2012)。\*\*铜死亡\*\* 是近年发现的新型PCD, 由过量铜离子 (Cu<sup>2+</sup>) 通过线粒体呼吸链积累, 诱导蛋白质毒性应激和硫辛酰化蛋白聚集 (Tsvetkov et al., 2022)。与凋亡不同, 坏死性死亡和焦亡伴随显著炎症, 而铁死亡和铜死亡则与代谢失衡密切相关。这些差异反映了PCD在生理调控和疾病发生中的多样化作用。

## 3 机器学习 (Machine learning)

机器学习 (Machine Learning, ML) 是人工智能 (Artificial Intelligence, AI) 的重要分支, 旨在通过算法从数据中学习规律并做出预测或决策。其核心方法包括监督学习 (Supervised Learning)、无监督学习 (Unsupervised Learning) 和强化学习 (Reinforcement Learning)。深度学习 (Deep Learning, DL) 是机器学习的一个子领域, 通过多层神经网络 (Neural Networks) 模拟人脑的信息处理机制, 特别擅长处理高维和非线性数据 (LeCun et al., 2015)。近年来, 随着计算能力的提升和大数据的积累, 机器学习和深度学习在生物医学领域展现出巨大的应用潜力。

在生物医学研究中, 多种机器学习算法被广泛应用于数据分析、疾病预测和生物标志物挖掘。Lasso回归 (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator, Lasso) 是一种基于正则化的线性回归方法, 能够同时进行特征选择和模型构建, 特别适用

于高维基因组数据。支持向量机 (Support Vector Machine, SVM) 通过寻找最优超平面实现分类或回归, 在癌症分类和基因表达数据分析中表现优异 (Cortes & Vapnik, 1995)。随机森林 (Random Forest, RF) 是一种集成学习方法, 通过构建多个决策树 (Decision Trees) 并综合其结果, 适用于复杂生物数据的分类和特征重要性评估 (2-6)。逻辑回归 (Logistic Regression) (7) 则广泛用于二分类问题, 如疾病风险预测和诊断模型构建 (Hosmer & Lemeshow, 2000)。

机器学习在生物医学领域的应用正在推动精准医学 (Precision Medicine) 和转化医学 (Translational Medicine) 的发展。首先, 机器学习能够从海量生物数据 (如基因组学、转录组学和蛋白质组学数据) 中挖掘潜在的生物标志物 (Biomarkers), 为疾病早期诊断和预后评估提供依据 (Libbrecht & Noble, 2015)。例如, 基于深度学习的图像分析技术已在病理切片和医学影像 (如CT和MRI) 的自动化诊断中取得显著进展, 显著提高了诊断效率和准确性 (Esteva et al., 2017)。

其次, 机器学习在药物研发 (Drug Discovery) 中发挥了重要作用。通过分析化合物库和生物活性数据, 机器学习可以预测药物的疗效和毒性, 加速新药筛选和临床试验设计 (Gawehn et al., 2016)。此外, 机器学习还能够整合多组学数据 (Multi-Omics Data), 揭示疾病的分子机制和潜在治疗靶点, 为个性化治疗 (Personalized Therapy) 提供科学依据。

总之, 机器学习通过高效的数据分析和模式识别能力, 正在深刻改变生物医学研究的范式, 为疾病预防、诊断和治疗带来新的机遇。

## 4 利用机器学习挖掘细胞程序性死亡相关分子可作为肺癌预后标志物研究进展

近年来, 随着机器学习 (Machine Learning, ML) 技术的快速发展, 其在肺癌 (Lung Cancer) 预后标志物挖掘中的应用日益广泛。非小细胞肺癌 (Non-Small Cell Lung Cancer, NSCLC) 是肺癌的主要亚型, 占有肺癌病例的85%以上, 其异质性高且预后差异显著, 因此寻找可靠的预后标志物对个体化治疗至关重要 (Travis et al., 2015)。细胞程序性死亡 (Programmed Cell Death, PCD) 相关分子在肺癌的发生、发展和治疗反应中发挥重要作用, 通过机器学习算法挖掘这些分子标志物已成为研究热点。

研究通常结合多种机器学习算法分析肺癌患者的基因组、转录组和临床数据。例如, Lasso回归 (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) 被广泛用于筛选高维数据中的关键基因, 研究发现凋亡 (Apoptosis) 相关基因如CASP3、BAX和BCL2在NSCLC预后中具有显著预测价值 (Tibshirani, 1997)。支持向量机 (Support Vector Machine, SVM) 和随机森林 (Random Forest, RF) 算法则用于构建多基因预测模型, 识别焦亡 (Pyroptosis) 和铁死亡 (Ferroptosis) 相关分子如GSDMD和GPX4作为潜在预后标志物 (Chen et al., 2019)。此外, 深度学习 (Deep Learning, DL) 通过分析病理图像和基因表达数据, 揭示了自噬 (Autophagy) 相关分子如LC3和p62在肺癌预后中的重要作用 (Esteva et al., 2017)。

通过机器学习算法, 多项研究成功鉴定了与细胞程序性死亡相关的分子标志物, 并构建了高精度的预后预测模型。例如, 一项基于TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据库的研究利用逻辑回归(Logistic Regression)和随机森林算法, 发现凋亡和焦亡相关基因的组合可显著提高NSCLC患者的生存预测准确性。这些研究不仅为肺癌的预后评估提供了新工具, 还为开发靶向细胞程序性死亡的治疗策略奠定了理论基础。

## 5 结语

机器学习技术在挖掘肺癌细胞程序性死亡相关预后标志物方面展现出巨大的潜力。通过对大量临床数据和生物标志物的分析, 研究者能够识别出具有临床意义的预后标志物, 从而为个性化治疗提供支持。然而, 当前的研究仍面临数据质量、模型可解释性和临床应用转化等挑战。未来的研究应关注于提高模型的准确性和可解释性, 以推动机器学习在肺癌预后评估中的广泛应用。

## [参考文献]

[1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. 2020年全球癌症统计: 全球185个国家36种癌症的发病率和死亡率的全球癌症估计. CA: 为临床医生准备的癌症杂志, 2021, 71(3): 209-49.

[2] Hosmer DW, Jr., Lemeshow S. 生存分析: 在眼科研究中的应用[J]. 美国眼科杂志, 2009, 147(6): 957-8.

[3] Gawehn E, Hiss JA, Schneider G. 药物发现中的深度学习[J]. 分子信息学, 2016; 35(1): 3-14.

[4] Tibshirani R. The lasso method for variable selection in the Cox model. *Statistics in medicine*. 1997; 16(4): 385-95.

[5] Chen X, Ishwaran H. 用于基因组数据分析的随机森林[J]. 基因组学, 2012, 99(6): 323-9.

[6] Esteva A, Kuprel B, Novoa RA, Ko J, Swetter SM, Blau HM, et al. 利用深度神经网络对皮肤癌的皮肤科级别分类[J]. 自然, 2017, 542(7639): 115-8.

[7] Hao PY, Chiang JH, Chen YD. 基于支持向量网络的可能性分类[J]. 神经网络: 国际神经网络协会的官方期刊, 2022(149): 40-56.

[8] Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. 非小细胞肺癌的生物学和管理[J]. 自然, 2018, 553(7689): 446-54.

[9] Jordan MI, Mitchell TM. Machine learning: Trends, perspectives, and prospects. *Science (New York, NY)*. 2015; 349(6245): 255-60.

[10] Libbrecht MW, Noble WS. Machine learning applications in genetics and genomics. *Nature reviews Genetics*. 2015; 16(6): 321-32.

[11] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011; 144(5): 646-74.

[12] Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, et al. 2021年世卫组织肺癌分类: 自2015年以来研

究进展的影响[J]. 胸腔肿瘤学杂志: 国际肺癌研究协会的官方出版物, 2022, 17(3): 362-87.

[13] Hecht SS, Hatsukami DK. Smokeless tobacco and cigarette smoking: chemical mechanisms and cancer prevention. *Nature reviews Cancer*. 2022; 22(3): 143-55.

[14] Kuwabara Y, Kinjo A, Kim H, Minobe R, Maesato H, Higuchi S, et al. Secondhand Smoke Exposure and Smoking Prevalence Among Adolescents. *JAMA network open*. 2023; 6(10): e2338166.

[15] Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003; 123(1 Suppl): 21s-49s.

[16] Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ (Clinical research ed)*. 2005; 330(7485): 223.

[17] Pope CA, 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, et al. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *Jama*. 2002; 287(9): 1132-41.

[18] Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *The European respiratory journal*. 2016; 48(3): 889-902.

[19] Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nature reviews Cancer*. 2007; 7(10): 778-90.

[20] 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: a cancer journal for clinicians*. 2018; 68(6): 394-424.

[21] Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midhun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013; 143(5 Suppl): e93S-e120S.

[22] Upadhyay P, Ananthraju A, Vadala R, Mohanty Mohapatra M. Endocrine paraneoplastic syndromes in lung cancer: a respiratory physician's perspective. *Advances in respiratory medicine*. 2021; 89(4): 403-12.

[23] Jonas DE, Reuland DS, Reddy SM, Nagle M, Clark SD, Weber RP, et al. Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2021; 325(10): 971-87.

[24] Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nature reviews*

Clinical oncology.2017;14(9):531-48.

[25]Ettlinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. Journal of the National Comprehensive Cancer Network:JNCCN.2021;19(3):254-66.

[26]Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. Journal of thoracic oncology:official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer.2016;11(1):39-51.

[27] Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijoo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. The New England journal of medicine. 2009;361(10):947-57.

[28]Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine.2018;378(22):2078-92.

[29]Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. Cell death and differentiation.2018;25(3):486-541.

[30]Tang D, Kang R, Berghe TV, Vandenberghe P, Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. Cell research.2019;29(5):347-64.

[31]Shi J, Gao W, Shao F. Pyroptosis: Gasdermin-Mediated Programmed Necrotic Cell Death. Trends in biochemical sciences.2017;42(4):245-54.

[32]Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, Skouta R, Zaitsev EM, Gleason CE, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. Cell.2012;149(5):1060-72.

[33]Tsvetkov P, Coy S, Petrova B, Dreishpoon M, Verma A, Abdusamad M, et al. Copper induces cell death by targeting lipoylated TCA cycle proteins. Science(New York,NY).2022;375(6586):1254-61.

**作者简介:**

翁妃莹(2006--),女,汉族,福建人,大一学生,人工智能与肿瘤研究结合。