基于TCGA数据库筛选肺腺癌差异表达免疫基因并构建风险预后模型及实验验证

翟 阳[1]，李晶瑾[2]，常琳涵[1]，陈 茜[2]
（1.陕西省肿瘤医院肿瘤内科，西安 710061；2.西安交通大学第一附属医院生殖医学科，西安 710061）

摘 要：目的 基于癌症基因组图谱（TCGA）数据库筛选肺腺癌（LUAD）差异表达免疫相关基因（DEIGs）并构建风险预后模型及实验验证，为预测LUAD患者预后及优化诊疗方案提供参考依据。**方法** TCGA数据库下载LUAD的转录组测序技术数据，LUAD免疫相关基因表达数据从InnateDB中获取，采用edgeR和DESeq2算法对DEIGs进行分析。利用Cytoscape构建信使RNA-微小RNA-长链非编码RNA（mRNA-miRNA-lncRNA）网络。利用单因素COX回归筛选与预后相关的基因，多因素COX回归构建疾病预后风险模型。采用受试者操作特征（ROC）曲线方式评价模型的效能。通过免疫组织化学验证模型基因在LUAD患者临床样本的表达水平。**结果** 总共鉴定出1 359个DEIGs，构建了由8个lncRNA、7个miRNA和117个DEIGs组成的mRNA-miRNA-lncRNA网络。功能富集分析表明，117个DEIGs参与免疫和炎症反应，并积极参与丝裂原活化蛋白激酶（MAPK）信号通路。利用COX回归构建10个DEIGs（包含ASPH、CAV1、FKBP4、GRIK2、FURIN、SLC6A8、FSCN1、CKAP4、HAPLN2和IL22RA2）的LUAD多基因预后模型。时间相关的ROC曲线表明，该预后模型在TCGA数据集上有较强的预测能力。ASPH、FSCN1、MS4A1、CD40LG的阳性表达与TNM分期、细胞分化及淋巴结转移相关（均$P<0.05$）。高水平的ASPH和FSCN1，低水平的MS4A1和CD40LG表达均与LUAD患者的总生存率低相关（均$P<0.05$）。**结论** 该研究的结果确定了具有临床意义的DEIGs，验证了基于DEIGs的LUAD预后预测模型的效果，同时提示ASPH和FSCN1可能是LUAD患者的有效预后标志物，有可能为LUAD的治疗提供新途径。

关键词：肺腺癌；竞争性内源RNA网络；差异表达免疫基因；预后模型
中图分类号：R734.2；R730.43 **文献标志码：**A **文章编号：**1671-7414(2026)03-119-07
doi:10.3969/**j.issn.**1671-7414.2026.03.022

Differential Expression of Immune Genes in Lung Adenocarcinoma Screened Based on the TCGA Database to Construct a Risk Prognosis Model and Verify by Experiment

ZHAI Yang[1], LI Jingjin[2] , CHANG Linhan[1], CHEN Qian[2] (1. *Department of Medical Oncology, Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an* 710061, *China*; 2. *Department of Reproductive Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University , Xi'an* 710061, *China*)

Abstract: Objective To screen differentially expressed immune genes (DEIGs) in lung adenocarcinoma (LUAD) based on the Cancer Genome Atlas (TCGA) database and construct a risk-prognosis model for experimental verification, providing a reference basis for predicting the prognosis and optimizing treatment strategies in LUAD patients. **Methods** The transcriptome sequencing data for LUAD was downloaded from the TCGA database. The expression data of immune-related genes in LUAD were obtained from InnateDB. The edgeR and DESeq2 algorithms were used to analyze DEIGs. The mRNA-miRNA-lncRNA network was constructed using Cytoscape. Univariate COX regression was used to screen out the genes related to prognosis, while multivariate COX regression was used to construct a disease prognosis risk model. The efficacy of the model was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve. The expression levels of the model genes in clinical samples from LUAD patients were verified by immunohistochemistry. **Results** A total of 1 359 DEIGs were identified in this study. An mRNA-miRNA-lncRNA network composed of 8 lncRNAs, 7 miRNAs and 117 DEIGs was constructed. Functional enrichment analysis indicated that the 117 DEIGs were involved in immune and inflammatory responses and participated in the MAPK signaling pathway. A COX regression-based polygenic prognostic model for LUAD was constructed using 10 DEIGs (ASPH, CAV1, FKBP4, GRIK2, FURIN, SLC6A8, FSCN1, CKAP4, HAPLN2 and IL22RA2). The time- dependent ROC curves indicated robust redictive ability

基金项目：陕西省重点研发计划-一般项目-社会发展领域（编号：2023-YBSF-030），希恩科-艾力斯肺癌靶向治疗研究基金项目（编号：Y-2021AST/qn-0005），北京科创医学发展基金会项目（编号：KC2021-JX-0186-22）。
作者简介：翟阳（1987−），女，硕士研究生，副主任医师，研究方向：肺癌及消化道肿瘤的综合治疗，肿瘤物理微环境相关研究，E-mail：zhaiyang2020@126.com。

of this model in the TCGA dataset. Positive expression of ASPH, FSCN1, MS4A1, CD40LG was related to TNM stage, cell differentiation and lymph node metastasis (all P<0.05). High levels of ASPH and FSCN1, and low levels of MS4A1 and CD40LG expression were associated with poor overall survival rate in LUAD patients (all P <0.05). **Conclusions** This study identified clinically relevant DEIGs, validated the efficacy of a DEIG-based prognostic prediction model for LUAD, and suggested that ASPH and FSCN1 might be effective prognostic markers for LUAD patients, potentially offering new therapeutic avenues for LUAD management.

Keywords: lung adenocarcinoma; competing endogenous RNAs network; differentially expressed immune genes; prognostic model

肺癌是全球发病率和死亡率最高的恶性肿瘤，其中肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)占比约为40%，且其发病率仍呈上升趋势[1]。近年来，免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor，ICIs)已成为LUAD治疗的重要策略之一[2-3]，然而不同患者对ICIs的反应差异显著，大多数患者仅有短暂获益，限制了其在临床中的应用。因此寻找能够可靠预测患者对ICIs的反应及生存预后的生物标志物成为当前研究的热点。大量研究表明，免疫微环境和免疫基因组学在肿瘤的发生发展中起着关键作用[4-5]，但其分子机制仍不清楚，尽管先前的研究报道基于LUAD患者免疫相关基因表达的生存分析，但仍缺乏更深入的验证。本研究拟结合癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas，TCGA)等多个数据集来开发和验证LUAD的预后模型，系统分析了差异表达免疫相关基因(differentially expressed immune genes，DEIGs)的表达及预后价值，建立了LUAD的有效预后指标。为进一步深入研究DEIGs的临床应用价值及其作为预后分层生物标志物的潜力提供基础。

1 材料与方法

1.1 研究对象 于TCGA数据库(https://portal.gdc.cancer.gov)下载LUAD的转录组测序技术(RNA seguencing，RNA-Seq)数据，共包含574例样本，其中59例正常样本，515例肿瘤组织样本及癌旁组织。收集2014年1月～2020年12月陕西省肿瘤医院120例未经化疗或放疗而行手术的LUAD患者，其中男性67例，女性53例，年龄38～75(54.12±10.24)岁。纳入标准：①均接受手术治疗，包括单侧肺切除术、肺叶切除术或肺段切除术，经术后病理学确诊为LUAD；②美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)体能状况评分1～2分；③患者和家属已签署知情同意书；④有真实、准确且完整的病历资料。排除标准：①术前接受化疗或靶向治疗等；②已出现远处转移；③并发其它恶性肿瘤；③并发心、肝、肾等脏器功能衰竭；④围手术期死亡。本项目获陕西省肿瘤医院医学伦理委员会批准(伦理批件号：2020第73号)。

1.2 仪器与试剂 小鼠多克隆抗ASPH和抗CD40LG抗体、抗FSCN1和抗MS4A1抗体(美国Santa Cruz Biotechnology公司，INC)；免疫组织化学染色试剂盒(北京中杉金桥生物科技公司，型号SP9000)。

1.3 方法

1.3.1 差异表达基因鉴定及竞争性内源RNA(competing endogenous RNA，ceRNA)网络构建：从InnateDB(https://www.innatedb.com/redirect.do?go=resourcesGeneLists)中共获得了7 477个免疫相关基因，通过edgeR和DESeq2进行差异表达基因分析，$|\log_2(\text{fold change})| > 1$及$P< 0.05$均为差异表达，鉴定DEIGs。

长链非编码RNA-微小RNA-信使RNA(lncRNA-miRNA-mRNA)网络由差异表达的lncRNA，其潜在的靶向miRNA以及miRNA的靶向mRNA组成。利用starBase v3.0预测DElncRNA和DEmiRNA之间的相互作用。miRNAtap预测DEmiRNA的靶基因。使用Cytoscape (v3.7.2)进行网络可视化。使用R软件中的cluster Profiler R包LUAD的DEIGs进行基因本体GO功能富集分析。使用DAVID数据库(http://david.ncifcrf.gov/)对LUAD的DEIGs进行京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路富集分析。

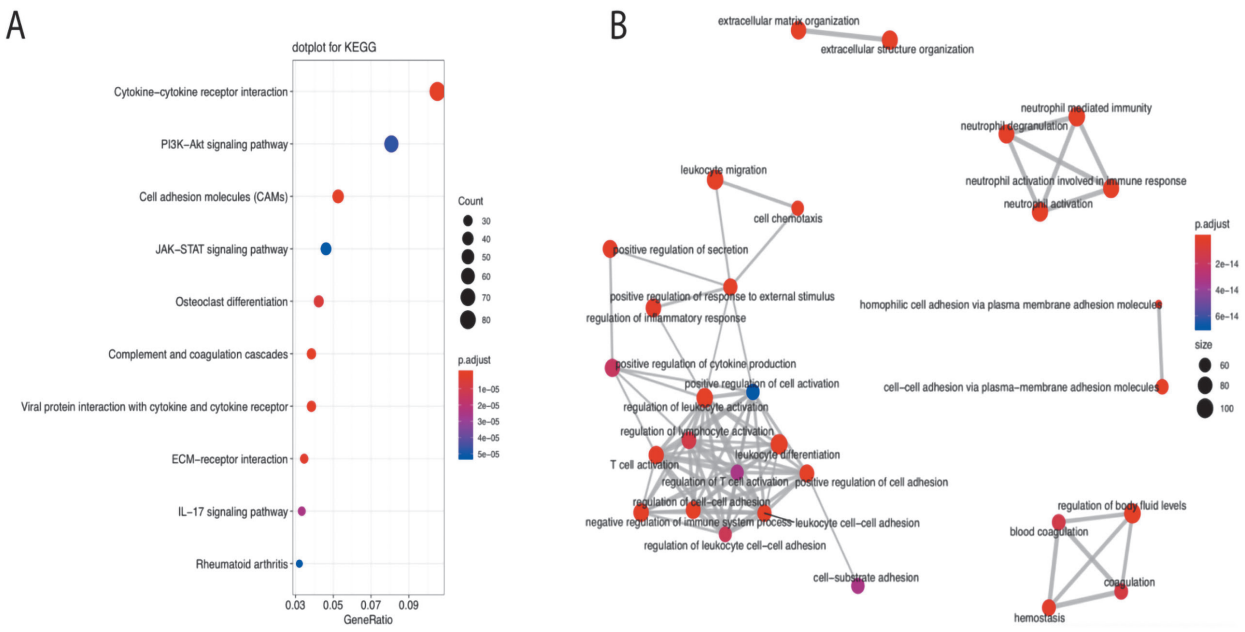
1.3.2 构建多基因预后模型及风险模型评价：采用受试者操作特征(ROC)曲线评价风险，根据风险评分将患者分为高风险组与低风险组；采用“Survminer”软件进行生存分析，利用R(3.6.1)进行统计学分析。使用R包pheatmap(1.0.12)生成热图。采用COX比例风险模型研究预测变量与生存时间的关系。多因素COX回归对预测变量间的相关性进行校正。

1.3.3 临床标本验证：收集LUAD患者癌及癌旁组织，石蜡包埋5μm切片，按常规步骤进行免疫组织化学染色，所有病例均由三名独立、经验丰富的病理学专家进行组织学诊断。小鼠抗人抗体：ASPH和CD40LG(稀释倍数为1∶50)，FSCN1和MS4A1抗体(稀释倍数为1∶100)，以磷酸盐缓冲液(PBS)代替一抗作为阴性对照。一抗在4℃下孵育过夜，滴加生物素标记的二抗37℃孵育 2h，二氨基联苯胺(DAB)显色10min，苏木素染色5min，二甲苯透明，树胶封片。镜下观察染色情况，染色程度评分：阳性细胞百分比<10%为0分、10%～<25%为1分、25%～<50%为2分、50%～75%为3分、>75%为4分。染色强度分为未染色(0)、浅棕色(1)、棕色(2)、深棕色(3)四组。采用免疫反应性评分(immunoreactive score, IRS)测定染色阳性，IRS是强度评分和数量评分的乘积。总分＞6分为强阳性，＞3分～6分为弱阳性，≤3分为阴性。

1.4　统计学分析　应用SPSS 26.0软件分析数据。计数资料用n(%)表示，组间比较用卡方检验。Kaplan-Meier曲线分析不同ASPH、CD40LG、FSCN1和MS4A1表达患者的预后差异。COX风险模型分析患者预后影响因素。$P<0.05$为差异具有统计学意义。

2　结果

2.1　DEIGs筛选与鉴定　采用edgeR和DESeq2两种方法共鉴定出1 359个差异表达基因，其中713个上调，646个下调。功能富集分析表明，细胞因子-细胞因子受体相互作用和炎症途径与DEIGs显著相关，见图1。



A：Top10差异表达基因KEGG富集分析；B：富集图将前30个富集GO术语组织成一个边缘连接重叠基因集的网络。

图1　DEIGs的基因功能富集

2.2　ceRNA网络构建及靶基因筛选　利用Cytoscape构建mRNA-miRNA-lncRNA网络，使用差异表达的lncRNA、miRNA和免疫相关靶mRNA构建LUAD ceRNA网络，见图2。ceRNA网络总共由8个lncRNA（AGAP11、CASC2、GAS5、MIAT、PVT1、SNHG1、SNHG12、SNHG3）、7个miRNA（hsa-mir-1276、hsa-mir-133b、hsa-mir-137、hsa-mir-451a、hsa-mir-543、hsa-mir-551a、hsa-mir-577）和117个靶mRNA组成。

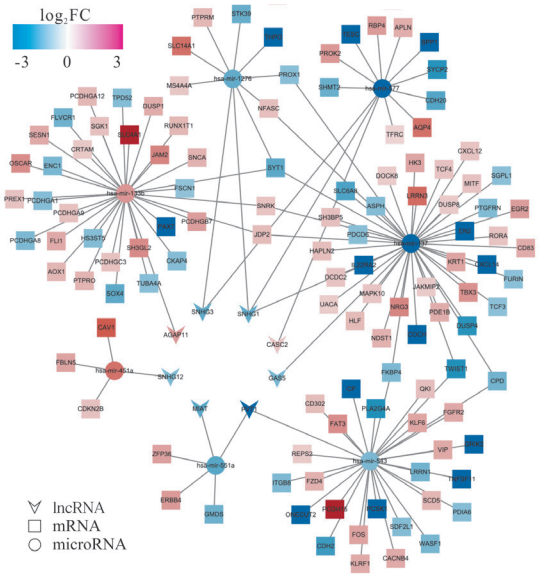
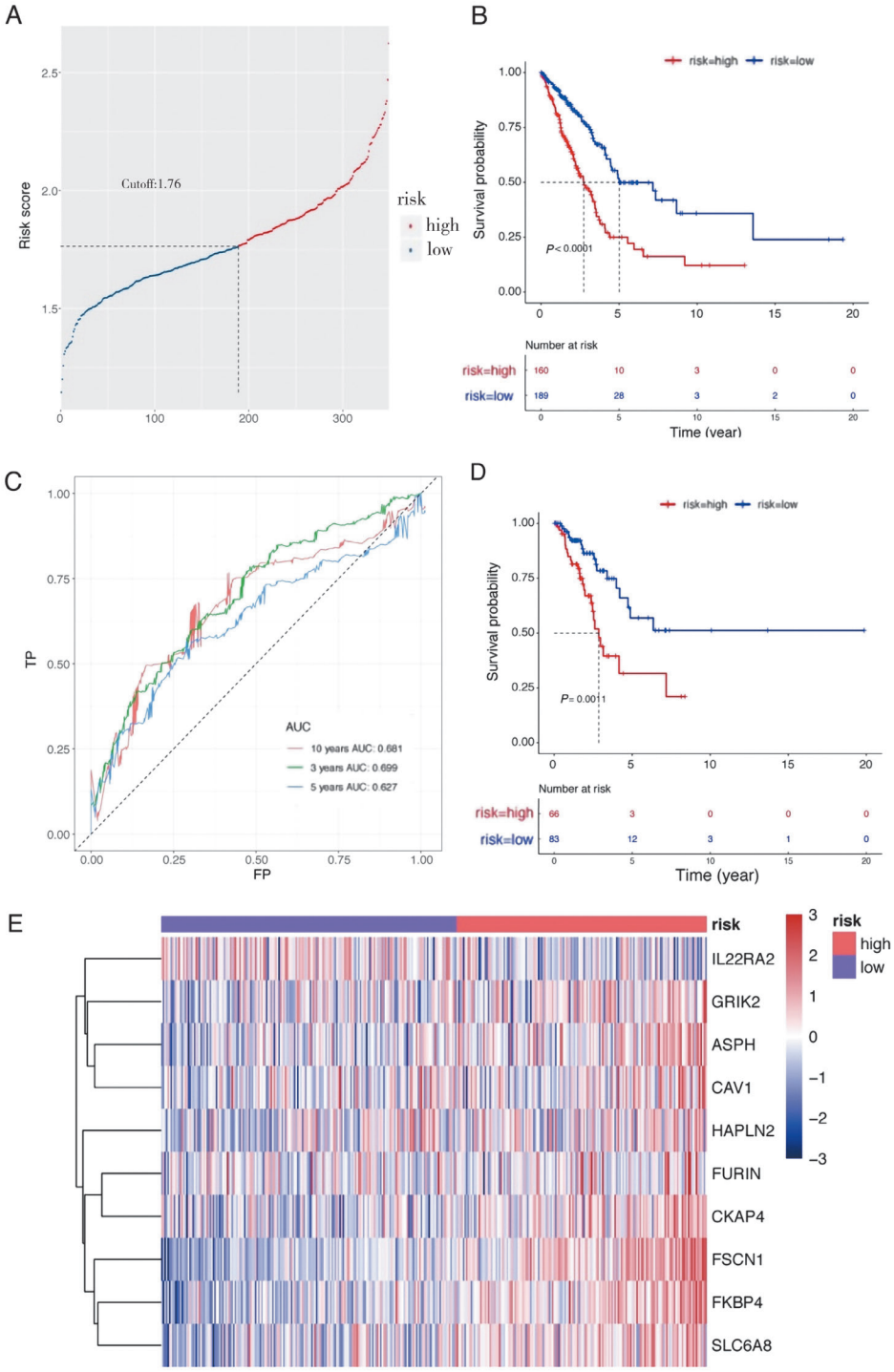


图2　ceRNA网络构建

2.3　构建风险预后模型　筛选后最终获得10个lncRNA构建风险评分预后模型，包括：ASPH、CAV1、FKBP4、GRIK2、FURIN、SLC6A8、FSCN1、CKAP4、HAPLN2、IL22RA2。时间相关的ROC曲线表明，该预后模型在TCGA数据集上有较强的预测能力。训练集中，3年的曲线下面积(AUC)为0.699，5年为0.627，10年为0.681。热图显示高危评分组和低危评分组患者的基因表达谱存在差异，见图3。单因素COX回归分析显示，患者的预后特征、年龄、肿瘤分期、病理分期和转移状态均与预后相关。在调整其他参数后，通过多变量COX回归分析，基于DEIGs的预后模型被确定为一个独立的预测因子，见图4。

2.4　免疫相关基因及B细胞标志物表达对LUAD患者总生存期(OS)的影响　通过免疫组织化学检测120例LUAD组织中ASPH、FSCN1、MS4A1和CD40LG的表达，ASPH、FSCN1蛋白主要位于细胞胞质和细胞膜，MS4A1、CD40LG位于细胞膜。LUAD患者组织样本中ASPH阳性表达79.17%(95/120)，FSCN1阳性表达71.67%(86/120)，MS4A1阳性表达20.83%(25/120)，CD40LG阳性表达27.50%(33/120)。根据ASPH、FSCN1、MS4A1和CD40LG免疫组织化学结果将患者分为阴性组和阳性组，ASPH、FSCN1、MS4A1和CD40LG的阳性表达与TNM分

期、细胞分化和淋巴结转移相关(均P<0.05)，但与年龄和性别无相关性(P>0.05)，见表1。采用Kaplan-Meier法验证免疫相关基因对LUAD患者预后的影响。ASPH(－)和ASPH(＋)的LUAD患者的中位生存时间(median survival time，MST)分别为40.00个月(95% CI：32.13～45.61)、22.00个月(95% CI：15.20～28.80)，P=0.006；FSCN1(－)和FSCN1(＋)患者的MST分别为32.00个月(95% CI：27.33～36.15)、22.50个月(95% CI：18.12～26.47)，P=0.010 7；MS4A1(－)和MS4A1(＋)患者的MST分别为23.00个月(95% CI：18.14～27.92)、40.00个月(95% CI：35.12～46.03)，P=0.0104；CD40LG(－)和CD40LG(＋)患者的MS分别为23.00个月(95% CI：16.54～27.12)、40.00个月(95% CI：23.91～35.43)，P=0.004。单因素COX回归分析显示，ASPH、FSCN1、MS4A1和CD40LG的表达与总生存期(OS)显著相关，见图5。



A. 确定危险因素的截止点并将样本分为两组；B. 训练数据集的生存分析；C. 预后指标预测价值的ROC曲线；D. 试验数据中的生存分析；E. 高危组和低危组病例的不同基因表达谱。

图3 预测LUAD患者预后风险模型的免疫特征

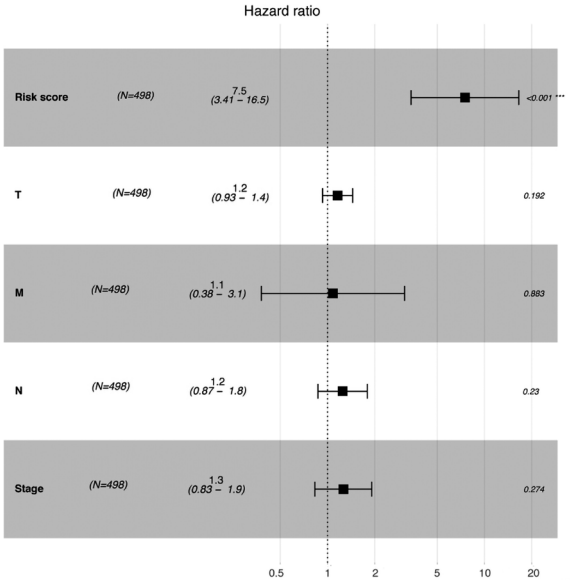


图 4　多因素 COX 回归分析

3　讨论

LUAD 是肺癌最常见的组织学亚型，免疫治疗已成为 LUAD 患者重要治疗手段[6]，但由于其分子复杂性和细胞异质性，治疗效果并不理想。缺乏有效指导治疗的预后模型是导致其预后不良的原因之一[7]，因此有必要寻找与 LUAD 患者预后相关的免疫相关基因、构建相关免疫模型，为 LUAD 的免疫治疗提供指导。该研究分析了 DEIGs 在 LUAD 中的预后价值以寻找潜在的治疗靶点，进一步为 LUAD 患者的治疗提供参考。

虽然 DEIGs 在肿瘤发生发展和免疫治疗中的重要性已经得到证实[8-9]，但其分子机制和临床意义尚不清楚。该研究结合 TCGA 数据库和 InnateDB 中基因表达和生存数据进行生物信息学分析，发现 DEIGs 显著参与 LUAD 的肿瘤发生和发展。建立了免疫相关的 ceRNA 网络，并构建了由 10 个 DEIGs 组成的 LUAD 预后风险模型[10]。在这些基因中，有 5 个已被报道，包括 ASPH、FKBP4、RIK2、CKAP4、FSCN1[11-16]。既往研究发现，ASPH 在小细胞肺癌、结肠癌、恶性胶质瘤、肝细胞癌、胆管癌和胰腺癌患者的肿瘤组织中高表达，并能促进肿瘤细胞增殖和迁移[17]，同时，ASPH 还可诱导人外周血单核细胞 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞的抗原特异性活化[18]。FKBP4 是亲免疫蛋白家族的一员，在免疫调节和与热休克蛋白(HSP90)相关的蛋白质折叠和运输过程中发挥重要作用[19]。GRIK2 和 CKAP4 与包括肺癌在内的多种恶性肿瘤的发生、发展和预后密切相关[20]。FSCN1 在多种肿瘤中表达上调，既往研究发现其可促进肿瘤细胞的免疫逃逸，并可作为霍奇金淋巴瘤和 EB 病毒相关淋巴瘤的肿瘤标志物，同时可预测胰腺导管腺癌的预后[21-23]。本研究同时还验证了 ASPH、FSCN1、MS4A1 和 CD40LG 在 LUAD 组织中的表达，发现 ASPH、FSCN1、MS4A1 和 CD40LG 表达与 LUAD 预后密切相关，其中 ASPH 与 FSCN1 是 LUAD 预后的独立危险因素，表明该模型可以作为 LUAD 患者可靠的风险预测工具。

综上所述，该研究成功构建了基于 10 个 DEIGs 的风险预测模型，并系统分析了它们在 LUAD 中的预后价值。证实该模型在预测 LUAD 患者预后方面较为准确，研究的初步结果为探讨 DEIGs 与 LUAD 预后的关系提供了可能的线索。但仍存在一些局限性，后续将进一步通过体内和体外实验来验证模型中的 DEIGs 在 LUAD 发生发展中的作用，从而为 LUAD 的治疗提供新的思路。

表 1　LUAD 组织中 ASPH、FSCN1、MS4A1、CD40LG 表达与临床病理特征关系

类别		*n*	ASPH		*P* 值	FSCN1		*P* 值	MS4A1		*P* 值	CD40LG		*P* 值
			阳性	阴性		阳性	阴性		阳性	阴性		阳性	阴性	
年龄 (岁)	≥ 60	74	56	18	0.301 6	53	21	0.302 1	18	56	0.390 8	21	53	0.236 6
	<60	46	39	7		33	13		7	39		12	34	
性别	男	67	45	22	0.370 2	46	21	0.412 7	17	50	0.283 5	17	50	0.246 2
	女	53	40	13		40	13		8	45		16	37	
组织学分化	高分化或中分化	40	26	14	0.030 1	24	16	0.031 8	17	23	0.018 3	20	20	0.020 5
	低分化或未分化	80	69	11		62	18		8	72		13	67	
TNM 分期	Ⅰ ~ Ⅱ	75	55	20	0.027 3	53	22	0.020 7	17	58	0.031 9	18	57	0.027 7
	Ⅲ ~ Ⅳ	45	20	25		33	12		8	37		15	30	
淋巴结转移	无	49	37	12	0.020 9	35	14	0.026 1	16	33	0.016 7	20	29	0.015 4
	有	71	58	13		51	20		9	62		13	58	

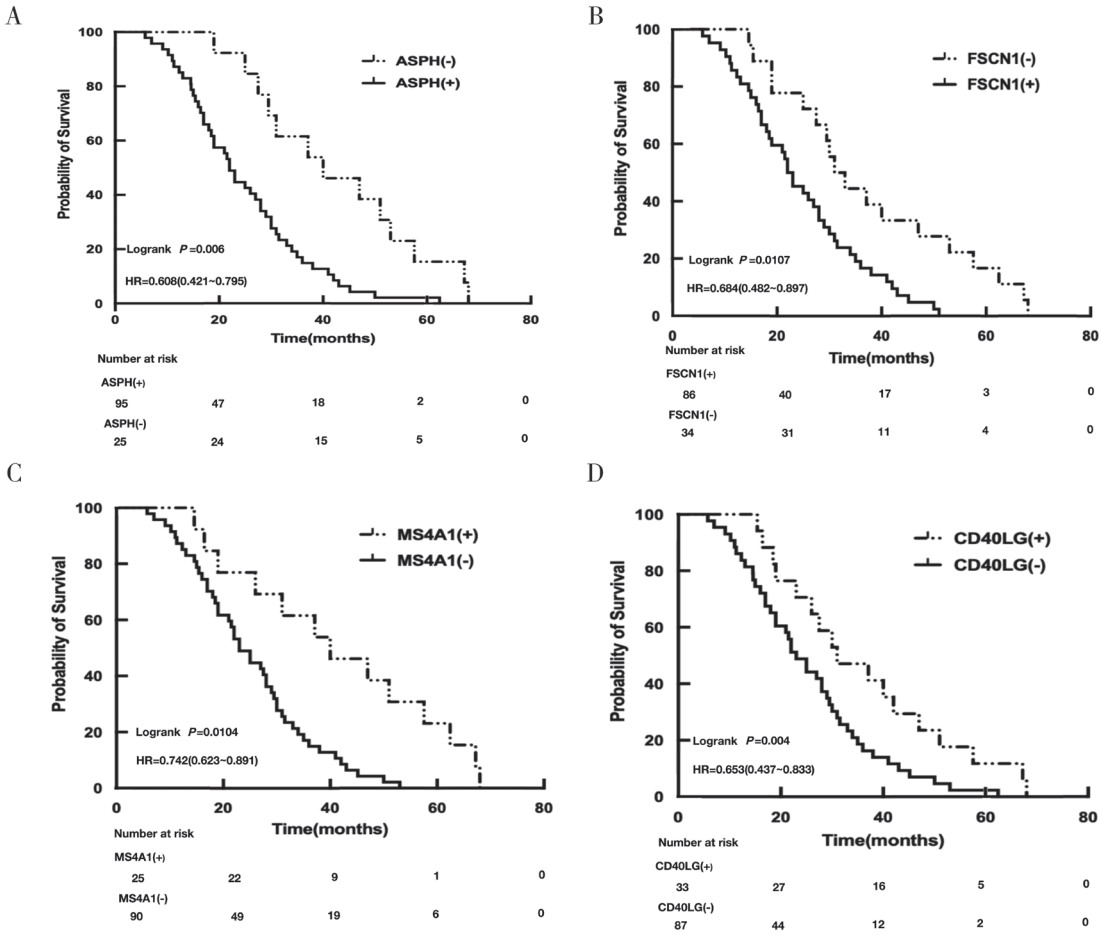


图5 LUAD患者ASPH、FSCN1、MS4A1、CD40LG与OS的相关性

参考文献:

[1] LEE E, KAZEROONI E A. Lung cancer screening [J]. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine, 2022, 43(6): 839-850.

[2] 田雪琪, 宋佳俊, 顾怿丰, 等. 基于血液生物标志物的外周免疫评分及在非小细胞肺癌应用中的研究进展[J]. 现代检验医学杂志, 2024, 39(1): 192-198.
TIAN X Q, SONG J J, GU Y F, et al. Research progress of peripheral immune score based on blood biomarkers and its application in non-small cell lung cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2024, 39(1): 192-198.

[3] CHU X J, TIAN W T, WANG Z Q, et al. Co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in cancer immunotherapy: mechanisms and clinical trials[J]. Molecular Cancer, 2023, 22(1):93.

[4] ARNER E N, RATHMELL J C. Metabolic programming and immune suppression in the tumor microenvironment[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 421-433.

[5] ARRIETA V A, DMELLO C, MCGRAIL D J, et al. Immune checkpoint blockade in glioblastoma: from tumor heterogeneity to personalized treatment[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2023, 133(2): e163447.

[6] HENWOOD A F. Validation of nominally expired antibodies for immunohistochemistry[J]. Biotechnic & Histochemistry, 2023, 98(2): 86-93.

[7] RUF B, GRETEN T F, KORANGY F. Innate lymphoid cells and innate-like T cells in cancer- at the crossroads of innate and adaptive immunity[J]. Nature Reviews Cancer, 2023, 23(6):351-371.

[8] YALCIN S, PHILIP P A, ATHANASIADIS I, et al. Classification of early-stage colon cancer with Immunoscore®: clinical evidence and case studies[J]. Future Oncology, 2022, 18(5): 613-623.

[9] LAHIRI A, MAJI A, POTDAR P D, et al. Lung cancer immunotherapy: progress, pitfalls, and promises[J]. Molecular Cancer, 2023, 22(1): 40.

[10] TAN K, ZHANG C H, HE Z M, et al. Construction of an anoikis-associated lncRNA-miRNA-mRNA network reveals the prognostic role of β-elemene in non-small cell lung cancer[J]. Scientific Reports, 2023, 13(1):20185.

[11] LI K, LIU Y N, DING Y, et al. BCL6 is regulated by the MAPK/ELK1 axis and promotes KRAS-driven lung cancer[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2022,132(22):e161308.

[12] HAGHJOO N, MOEINI A, MASOUDI-NEJAD A. Introducing a panel for early detection of lung adenocarcinoma by using data integration of genomics, epigenomics, transcriptomics and proteomics[J]. Experimental and Molecular Pathology, 2022, 112: 104360.

[13] SHIRAISHI Y, KISHIMOTO J, SUGAWARA S, et al. Atezolizumab and platinum plus pemetrexed with or without bevacizumab for metastatic nonsquamous non-

small cell lung cancer: a phase 3 randomized clinical trial[J]. JAMA Oncology, 2024, 10(3): 315-324.
[14] YAMADA K, HANNYA Y, OIKAWA T, et al. Extended-synaptotagmin 1 enhances liver cancer progression mediated by the unconventional secretion of cytosolic proteins[J]. Molecules, 2023, 28(10): 4033.
[15] CURRIE C, BJERKNES C, MYKLEBUST T Å, et al. Assessing the potential of small peptides for altering expression levels of the iron-regulatory genes FTH1 and TFRC and enhancing androgen receptor inhibitor activity in in vitro prostate cancer models[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2023, 24(20):15231.
[16] ZHANG J, CHEN S J, WEI S T, et al. CircRAPGEF5 interacts with RBFOX2 to confer ferroptosis resistance by modulating alternative splicing of TFRC in endometrial cancer[J]. Redox Biology, 2022, 57:102493.
[17] BAI X W, ZHOU Y M, YOKOTA Y, et al. Adaptive antitumor immune response stimulated by bio-nanoparticle based vaccine and checkpoint blockade[J].Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2022, 41(1): 132.
[18] ZHU Z Y, HOU Q S, WANG B S, et al. FKBP4 regulates 5-fluorouracil sensitivity in colon cancer by controlling mitochondrial respiration [J]. Life Science Alliance, 2022, 5(11): e202201413.
[19] SONG S, RHEE S. CKAP4 is a potential therapeutic target to overcome resistance to EGFR-TKIs in lung adenocarcinoma[J]. Genes Genomics. 2025,47(3):331-340.
[20] RUGGIERO C, TAMBURELLO M, ROSSINI E, et al. FSCN1 as a new druggable target in adrenocortical carcinoma[J]. International Journal of Cancer, 2023, 153(1): 210-223.
[21] HE G Y, LI W, ZHAO W L, et al. Formin-like 2 promotes angiogenesis and metastasis of colorectal cancer by regulating the EGFL6/CKAP4/ERK axis[J]. Cancer Science, 2023, 114(5): 2014-2028.
[21] PLAYOUST E, REMARK R, VIVIER E, et al. Germinal center-dependent and -independent immune responses of tumor-infiltrating B cells in human cancers[J]. Cellular & Molecular Immunology, 2023, 20(9):1040-1050.
[22] FEDERICO L, MCGRAIL D J, BENTEBIBEL S E, et al. Distinct tumor-infiltrating lymphocyte landscapes are associated with clinical outcomes in localized non-small-cell lung cancer [J]. Annals of Oncology, 2022, 33(1): 42-56.

收稿日期：2025-02-05
修回日期：2025-04-18

（上接第 118）

[8] PEYRUSSON F, NGUYEN T K, NAJDOVSKI T, et al. Host cell oxidative stress induces dormant *Staphylococcus aureus* persisters [J]. Microbiology Spectrum, 2022, 10(1): e0231321.
[9] 杨斌,李华.2016～2019年陕西省榆林市细菌耐药监测网成员单位金黄色葡萄球菌的临床分布与耐药性变迁[J].现代检验医学杂志,2021,36(1):81-84.
YANG B, LI H. Clinical distribution and drug resistance changes of *Staphylococcus aureus*, a member of the bacterial resistance monitoring network in Yulin, Shaanxi province from 2016 to 2019[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 81-84.
[10] LEE L N, CHOU W R, WANG J Y, et al. Characteristics and local risk factors of community-acquired and health-care-associated *Staphylococcus aureus* pneumonia[J]. Scientific Reports, 2022, 12(1): 18670.
[11] 冯华,薛洪刚,徐玉秀.难治性肺炎支原体肺炎患儿血清长链非编码RNA肺腺癌转移相关转录因子1和烟酰胺核苷酸反义转氢酶RNA1检测的临床意义[J].现代检验医学杂志,2022,37(4):7-12, 164.
FENG H, XUE H G, XU Y X. Clinical significance of serumlong non-coding RNA metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, nicotinamide nucleotide transhydrogenase-antisense RNA1 in children with refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(4): 7-12, 164.
[12] YU J L, LI M Z, WANG J, et al. Identification of *Staphylococcus aureus* virulence-modulating RNA from transcriptomics data with machine learning[J]. Virulence, 2023, 14(1): 2228657.
[13] 白文筠,梁峻尉,王晓燕.胃癌前病变和胃癌差异表达的 mRNA、circRNA调控网络及关键调控轴的鉴定[J].中国老年学杂志,2024,44(10):2327-2336.
BAI W J, LIANG J W, WANG X Y. Identification of differentially expressed mRNA, circRNA regulatory network and key regulatory axes in precancerous lesions and gastric cancer[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2024, 44(10): 2327-2336.
[14] WANG H F, LI Y C, JIANG S Q, et al. LncRNA xist regulates sepsis associated neuroinflammation in the periventricular white matter of CLP rats by miR-122-5p/PKC η axis [J]. Frontiers in Immunology, , 2023, 14: 1225482.
[15] MA M R, PEI Y F, WANG X X, et al. LncRNA XIST mediates bovine mammary epithelial cell inflammatory response via NF-κB/NLRP3 inflammasome pathway[J]. Cell Proliferation, 2019, 52(1): e12525.
[16] CHEN Z Z, HU X, WU Y, et al. Long non-coding RNA XIST promotes the development of esophageal cancer by sponging miR-494 to regulate CDK6 expression [J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2019, 109: 2228-2236.
[17] LI X Y, YE S L, LU Y. Long non-coding RNA NEAT1 overexpression associates with increased exacerbation risk, severity, and inflammation, as well as decreased lung function through the interaction with microRNA-124 in asthma[J]. Journal of Clinical Laboratory Analysis, 2020, 34(1): e23023.
[18] NONG W X. Long non-coding RNA NEAT1/miR-193a-3p regulates LPS-induced apoptosis and inflammatory injury in WI-38 cells through TLR4/NF-κB signaling[J]. American Journal of Translational Research, 2019, 11(9): 5944-5955.
[19] AHMAD I, NAQVI R A, VALVERDE A, et al. LncRNA MALAT1/microRNA-30b axis regulates macrophage polarization and function [J]. Frontiers in Immunology, 2023, 14: 1214810.
[20] GU X D, HOU J Y, RAO J W, et al. LncRNA MALAT1 suppresses monocyte-endothelial cell interactions by targeting miR-30b-5p and enhancing ATG5-mediated autophagy[J]. Heliyon, 2024, 10(7): e28882.

收稿日期：2025-01-18
修回日期：2025-03-26