

# 基于TCGA数据筛选肺腺癌相关胞葬基因和预后模型的构建及与免疫浸润的相关性分析

袁颖诗, 吴丽, 吴晓枝, 谭鸿霞, 郑文婷(中山市小榄人民医院/中山市第五人民医院检验科, 广东中山 528415)

**摘要:**目的 基于癌症基因组图谱(TCGA)数据库筛选肺腺癌(LUAD)胞葬相关基因(ERGs), 构建预后模型, 分析其与肿瘤免疫浸润特征的相关性。方法 从TCGA下载LUAD转录组数据作为训练集, 采用DESeq2包筛选差异表达基因(DEGs), 与搜集的ERGs取交集获得胞葬相关差异表达基因(DE-ERGs)。利用Kaplan-Meier(K-M)生存分析联合LASSO回归筛选核心基因并构建胞葬相关预后模型, 在GSE31210和GSE13213队列中进行外部验证。通过K-M生存曲线和受试者操作特征(ROC)曲线评估模型性能, 多因素COX回归确定LUAD独立预后因素, Estimate和Cibersort算法探讨高、低风险组患者间的免疫浸润差异。结果 基于TCGA鉴定出5个核心DE-ERGs(P2RX1、GAPDH、SFTPD、GPR37、ALDH2), 构建胞葬相关LUAD预后模型。高风险组患者总生存期显著缩短( $P<0.05$ )。预后模型在TCGA训练集、GSE31210和GSE13213验证集中均表现出良好的预测性能。1、3、5年ROC曲线下面积分别为: TCGA(0.661、0.674、0.646), GSE31210(0.657、0.621、0.645), GSE13213(0.936、0.722、0.719)。风险评分与病理分期, T、N、M分期显著关联(均 $P<0.05$ ), 是LUAD独立的预后因素( $P<0.001$ )。此外, 免疫浸润分析表明高风险组患者免疫浸润水平更低( $P<0.001$ ), 其中M0和M1巨噬细胞浸润水平更高(均 $P<0.001$ ), VSIR、CTLA4、TIGIT免疫检查点基因表达上调(均 $P<0.001$ )。结论 基于TCGA数据构建的胞葬相关模型可有效预测LUAD的预后, 并与患者的免疫状态密切相关, 这可能为LUAD患者的治疗和预后评估提供潜在的靶点及理论依据。

**关键词:** 肺腺癌; 癌症基因组图谱; 胞葬相关基因; 预后模型; 免疫浸润

中图分类号: R734.2; R730.43 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2026)03-126-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2026.03.023

## Identification of Efferocytosis-Related Genes in Lung Adenocarcinoma Based on TCGA Data: Construction of a Prognostic Model and Analysis of the Association with Immune Infiltration

YUAN Yingshi, WU Li, WU Xiaozhi, TAN Hongxia, ZHENG Wenting (Department of Laboratory Medicine, Xiaolan People's Hospital of Zhongshan/the Fifth People's Hospital of Zhongshan, Guangdong Zhongshan 528415, China)

**Abstract: Objective** To identify efferocytosis-related genes (ERGs) in lung adenocarcinoma (LUAD) based on the Cancer Genome Atlas (TCGA) database, construct a prognostic model and investigate its correlation with tumor immune infiltration. **Methods** Transcriptomic profiles of LUAD were downloaded from TCGA as the training set. Differentially expressed genes (DEGs) were identified using the DESeq2 package and intersected with the ERGs to obtain differentially expressed efferocytosis-related genes (DE-ERGs). Kaplan-Meier (K-M) survival analysis combined with LASSO regression was employed to identify core genes and establish an ERG-associated prognostic model. External validation was performed using the GSE31210 and GSE13213 cohorts. The performance of the prognostic model was evaluated using K-M survival curves and receiver operating characteristic (ROC) curves. Independent prognostic factors for LUAD were identified by multivariate COX regression analyses. Immune infiltration differences between high- and low-risk groups were assessed using the Estimate and Cibersort algorithms. **Results** Five core DE-ERGs (P2RX1, GAPDH, SFTPD, GPR37, and ALDH2) were identified based on TCGA data, and an efferocytosis-related prognostic model for LUAD was constructed. Patients in the high-risk group had significantly shorter overall survival ( $P<0.05$ ). The prognostic model demonstrated robust predictive performance across all cohorts, including the TCGA training cohort and two validation cohorts (GSE31210 and GSE13213). ROC analysis revealed 1-, 3-, and 5-year area under the curve values were as follows: TCGA cohort (0.661, 0.674, 0.646), GSE31210 cohort (0.657, 0.621, 0.645), and GSE13213 cohort (0.936, 0.722, 0.719). The risk score was significantly associated with pathological stage, T, N, and M staging (all  $P<0.05$ ), and could serve as an independent prognostic factor of LUAD ( $P<0.001$ ). Moreover, immune infiltration analysis revealed reduced immune infiltration in the high-risk group ( $P<0.001$ ), with elevated M0, M1 macrophages infiltration (all  $P<0.001$ ) and higher expression of immune checkpoint genes (VSIR, CTLA4, TIGIT, all  $P<0.001$ ). **Conclusions** The efferocytosis-related model developed based on TCGA data

**作者简介:** 袁颖诗(1998-), 女, 硕士研究生, 技师, 研究方向: 检验标志物挖掘与机制研究, E-mail: 1046817404@qq.com。

**通讯作者:** 郑文婷(1983-), 女, 本科, 主任技师, 研究方向: 检验标志物挖掘与机制研究, E-mail: zhengwenting2018@163.com。

effectively predicts the prognosis of LUAD patients and is closely related to immune landscapes, which may provide potential targets and a theoretical basis for the treatment and prognostic assessment of LUAD patients.

**Keywords:** lung adenocarcinoma; The Cancer Genome Atlas; efferocytosis-related genes; prognostic model; immune infiltration

肺癌是全球癌症死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)是最常见的非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)类型,约占所有肺癌病例45%<sup>[2]</sup>。不同分期的LUAD生存率差异较大。早期LUAD患者预后较好。然而,在大多数情况下,LUAD患者早期症状不明显,在确诊时已经处于晚期或局部转移阶段,五年生存率显著下降,晚期患者的五年生存率常低于5%<sup>[3-4]</sup>。虽然传统的治疗手段(如手术、化疗、放疗和靶向治疗)取得一定进展,但由于LUAD的异质性和耐药性问题,其治疗与预后依然面临巨大挑战<sup>[3,5]</sup>。目前的研究表明,分子亚型结合病理学对于LUAD的诊断、预后评估、治疗更具有现实意义<sup>[6-7]</sup>。因此,探寻有效的诊疗靶点和生物标志物,对于LUAD患者生存质量及预后的改善意义重大。

胞葬是指吞噬细胞对凋亡细胞和凋亡小体的清除作用,由凋亡细胞释放的炎症介质启动,是机体清除凋亡细胞和解决炎症的必要过程<sup>[8]</sup>。胞葬作用不仅对于维持正常生理状态和组织稳态至关重要,还在疾病后的体内平衡恢复过程中发挥重要作用。近年研究发现胞葬作用影响肿瘤细胞的增殖转移,还通过分泌特定的细胞因子调节肿瘤微环境,进一步影响肿瘤免疫细胞浸润、免疫耐受和免疫逃逸<sup>[9-10]</sup>。表明胞葬可能是肿瘤诊疗和预后的关键靶点。本研究旨在通过生物信息学方法构建LUAD胞葬相关基因(efferocytosis-related genes, ERGs)的预后模型,评估患者预后和肿瘤免疫浸润特征,以期为LUAD预后判断和个体化治疗提供新的靶点与视角。

## 1 材料与方法

**1.1 数据来源** ERGs来源于GeneCards数据库和既往文献<sup>[11-12]</sup>。研究所用数据集下载自癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)和基因表达综合数据库(gene expression omnibus, GEO),包含转录组数据和相应临床资料。其中,TCGA LUAD队列作为训练数据集,包含539例LUAD样本和59例正常样本;排除临床预后信息不完整的样本后,共纳入503例LUAD样本用于构建预后模型。GSE31210和GSE13213队列分别包含226例和114例LUAD样本作为验证数据集,用于验证预后模型的性能。

### 1.2 方法

**1.2.1 LUAD 胞葬相关差异表达基因(DE-ERGs)的鉴定与功能富集分析:**利用DESeq2软件包对TCGA LUAD样本和正常样本进行标准化处理和差异表达分析,筛选标准为 $|\log_2(FC)| > 1$ 且校正 $P < 0.05$ 。所得

差异表达基因(differential expression genes, DEGs)与ERGs通过韦恩分析取交集获得DE-ERGs。通过clusterProfiler软件包对DE-ERGs进行功能富集分析,包括基因本体论(gene ontology, GO)注释和京都基因与基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路分析。GO功能富集分析将DE-ERGs功能注释分为生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)及分子功能(molecular function, MF)。KEGG通路富集分析用于鉴定DE-ERGs显著富集的关键信号通路。显著性阈值设为校正 $P$ 值 $< 0.05$ 且错误发现率 $q$ 值 $< 0.05$ 。

**1.2.2 胞葬相关预后模型的构建及验证:**采用Survival软件包进行Kaplan-Meier(K-M)生存分析,结合Log-Rank检验,初步筛选与生存显著相关的DE-ERGs,筛选标准为Log-Rank  $P < 0.05$ ,且生存曲线无交叉,以确保风险分层的稳健性。随后利用glmnet软件包对筛选的DE-ERGs进行LASSO回归分析,以确定核心基因并构建预后模型。模型的风险评分计算公式如下:风险评分 $= \beta_1 \times$ 基因1表达水平 $+ \beta_2 \times$ 基因2表达水平 $+ \dots + \beta_n \times$ 基因n表达水平( $\beta$ 为LASSO回归系数)。按中位风险评分将患者分为高、低风险组,分别在TCGA训练集及GSE31210、GSE13213验证集中采用K-M生存曲线和时间依赖ROC曲线(使用timeROC软件包)评估预后模型的预测效能。

**1.2.3 预后模型的免疫浸润分析:**利用Estimate软件包计算每个LUAD样本的免疫浸润相关参数,包括基质评分(stromal score)、免疫评分(immune score)及综合评分(estimate score)。其中,免疫评分和基质评分分别反映肿瘤组织中免疫浸润水平和基质组分含量,两者相加得到的综合评分则与肿瘤细胞纯度呈负相关<sup>[13]</sup>。利用Cibersort软件包反卷积肿瘤微环境,量化22种免疫细胞亚型的相对浸润比例。此外,分析免疫检查点基因(VSIR、CTLA4、TIGIT、CD274、CD276)在高、低风险组患者中的表达差异。

**1.3 统计学分析** 所有生物信息学分析均使用R软件(版本4.1.2)进行。对于连续变量的组间比较,若数据符合正态分布,采用独立样本 $t$ 检验;若不符合正态分布,则采用Wilcoxon秩和检验。COX比例风险回归模型的结果以风险比(hazard ratio, HR)及其95%CI表示。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

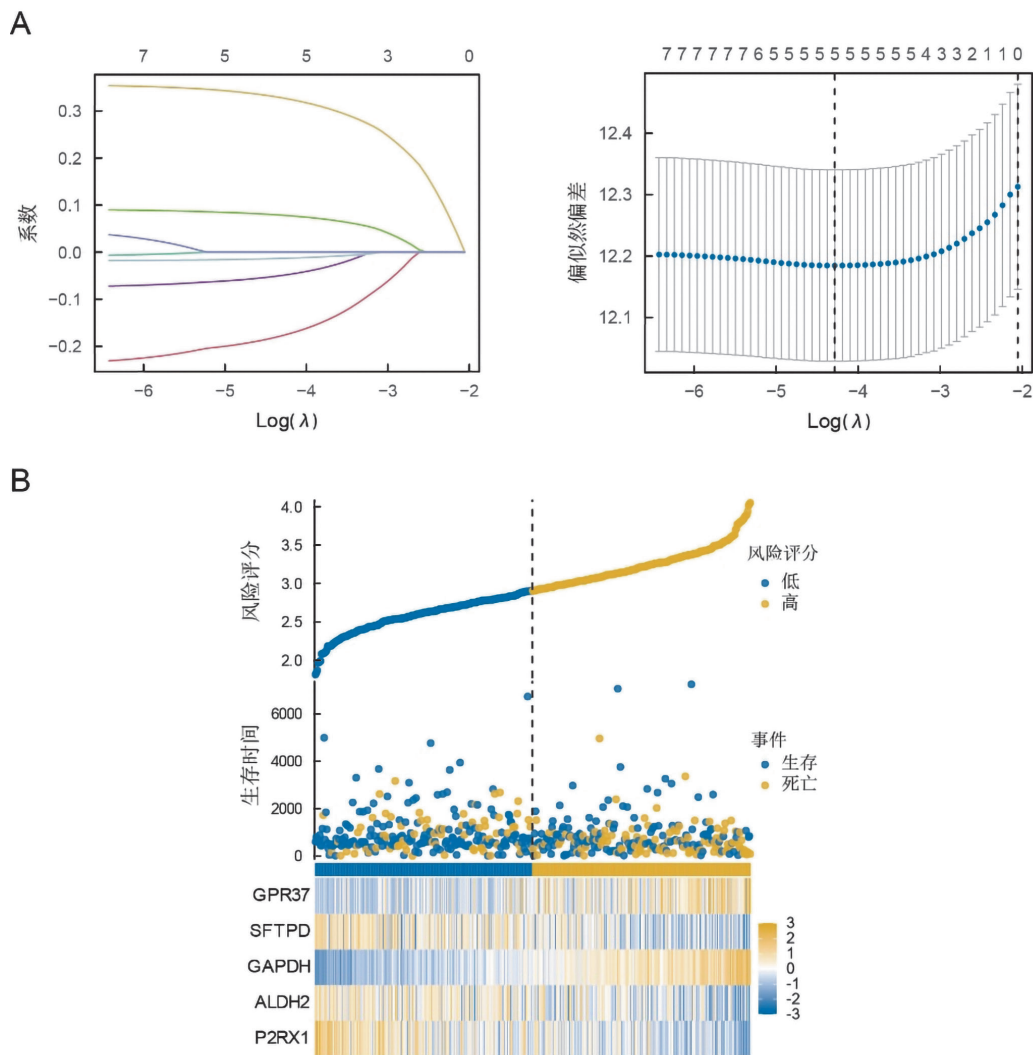
## 2 结果

**2.1 LUAD DE-ERGs的鉴定与功能富集分析** 基

于TCGA LUAD数据集分析,在LUAD样本与正常样本间共鉴定出5 393个DEGs,其中上调基因3 337个,下调基因2 056个;DEGs与222个ERGs取交集,获得60个LUAD DE-ERGs。对DE-ERGs功能富集分析显示:GO分析中,BP显著富集于吞噬作用、MAPK级联的正向调控、IL-6产生、ERK1和ERK2的调控、炎症反应的调节等;CC显著富集于血小板 $\alpha$ 颗粒、质膜外侧、分泌颗粒膜等;MF主要富集于清道夫受体活性、运货受体活性、细胞因子受体结合等。KEGG通路分析提示主要富集于吞噬体、脂质和动脉粥样硬化、炎症性肠病、ECM受体相互作用、致病性大肠埃希菌感染等信号通路。上述结果提示,LUAD DE-ERGs主要在肿瘤进展、吞噬过程、炎症反应及免疫调节等相关信号通路中发挥其潜在生物学功能。

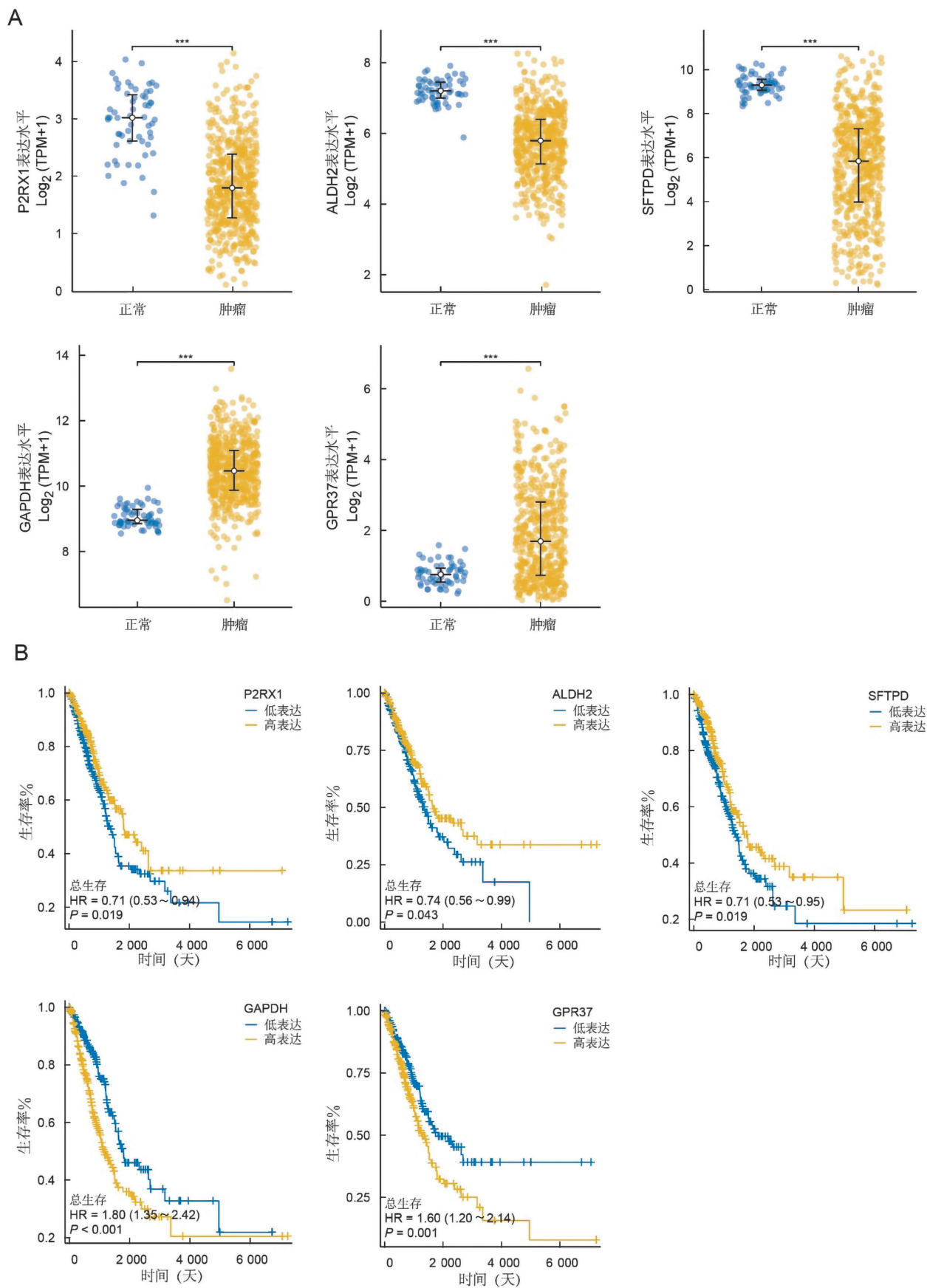
2.2 基于DE-ERGs构建LUAD预后模型K-M生存分析 联合Log-Rank检验初步筛选出8个具有显著预后价值的DE-ERGs,分别是:P2RX1、ALDH2、GAPDH、

PHACTR1、SFTPD、GPR37、AGER、PECAM1。进一步LASSO回归分析获得由P2RX1、ALDH2、GAPDH、SFTPD、GPR37 5个基因组成的预后模型,见图1。其中,P2RX1、ALDH2、SFTPD在LUAD中表达下降,GAPDH、GPR37在LUAD中表达增高,均与预后不良相关,见图2。预后模型的风险评分计算公式如下:风险评分= $(-0.177 \times P2RX1) + (-0.050 \times ALDH2) + (0.327 \times GAPDH) + (-0.0131 \times SFTPD) + (0.078 \times GPR37)$ 。在TCGA训练集中,K-M生存曲线显示高风险组患者总生存率显著低于低风险组( $HR=2.04, 95\%CI: 1.51\sim 2.75, P<0.001$ )。在GSE31210( $HR=2.33, 95\%CI: 1.14\sim 4.76, P<0.05$ )和GSE13213( $HR=2.95, 95\%CI: 1.57\sim 5.51, P<0.001$ )验证集中获得一致的结果。TCGA训练集、GSE31210和GSE13213验证集的ROC曲线下面积分别为1年0.661、0.657、0.936;3年0.674、0.621、0.722;5年0.646、0.645、0.719。上述结果表明,基于5个ERGs的预后模型可有效且稳健地预测LUAD患者的预后。



A: LASSO 回归分析图; B: 风险因子图。

图1 胞葬相关 LUAD 预后模型的构建

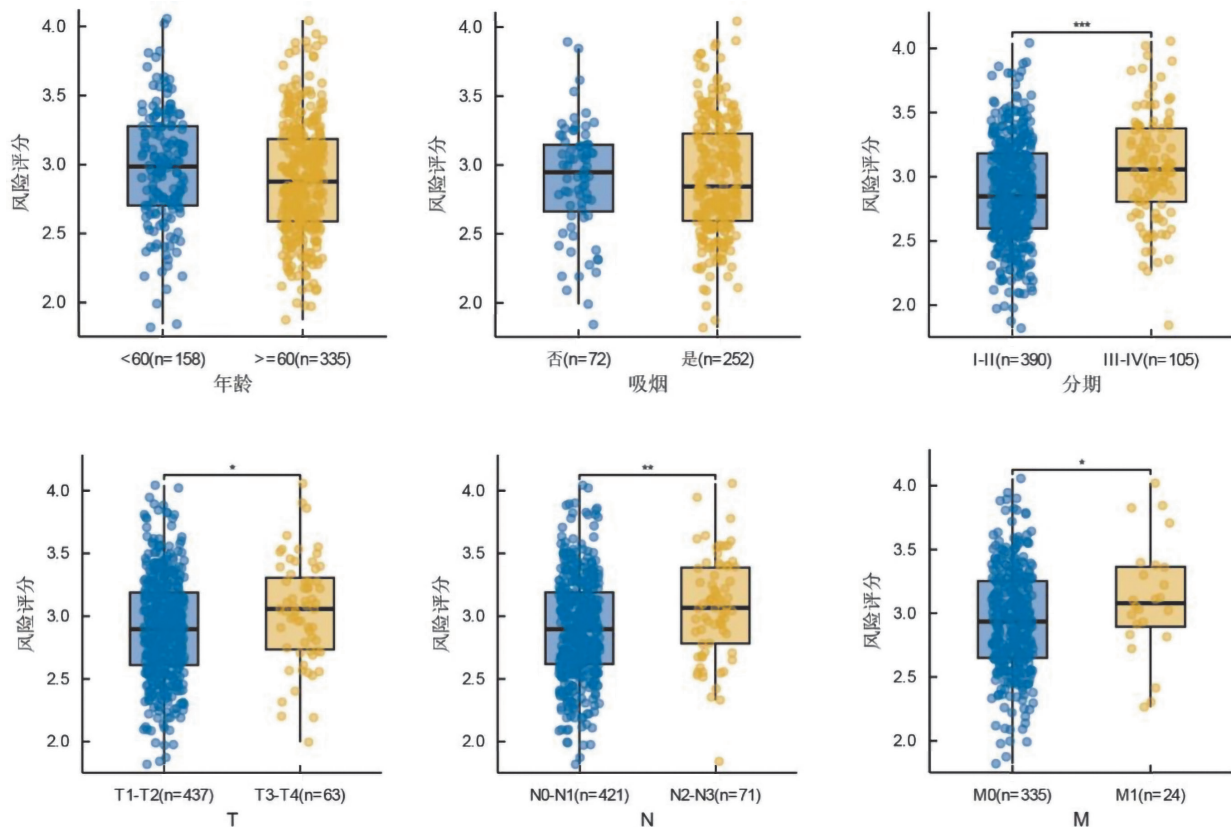


A: 5个核心 DE-ERGs在LUAD样本和正常样本中的表达情况; B: 5个核心 DE-ERGs在LUAD中的K-M生存曲线图; \*\*\*,  $P < 0.001$ 。

图2 5个核心 DE-ERGs在LUAD中的表达和生存情况

2.3 胞葬相关风险评分与临床病理特征的相关性 风险评分与患者年龄分组(<60岁和≥60岁)及吸烟状态无显著关联( $t=-1.855, 0.255$ , 均 $P>0.05$ ), 但与晚期TNM分期呈显著正相关—III-IV期患者风险评分显著高于I-II期( $t=4.149, P<0.001$ ), T3-T4期高于T1-T2期( $t=2.847, P<0.05$ ), N2-N3期高于N0-N1期

( $t=3.023, P<0.01$ ), M1期高于M0期( $t=1.976, P<0.05$ ), 见图3。进一步COX回归分析显示, 在TCGA单因素模型中, 病理分期、T、N、M分期和风险评分均为显著预后因子; 经多因素校正后, 胞葬相关风险评分在TCGA训练集和GSE13213验证集中仍是独立的预后因素。见表1和表2。



注: \* :  $P<0.05$ , \*\* :  $P<0.01$ , \*\*\* :  $P<0.001$ 。

图3 胞葬相关风险评分与TCGA LUAD临床病理特征的关联

表1 COX回归分析影响TCGA训练集LUAD患者预后的因素

因素	n	单因素COX回归分析		多因素COX回归分析	
		风险比(95%CI)	P	风险比(95%CI)	P
年龄(岁, n=493)	<60	137	1.054 (0.758~1.465)	0.755	
	≥60	356			
T (n=500)	T1-T2	437	2.327 (1.588~3.410)	<0.001	1.765 (1.083~2.876)
	T3-T4	63			
M (n=359)	M0	335	2.166 (1.264~3.711)	0.005	1.155 (0.502~2.658)
	M1	24			
N (n=492)	N0-N1	421	2.277 (1.592~3.256)	<0.001	1.137 (0.535~2.417)
	N2-N3	71			
病理分期 (n=495)	I-II	390	2.624 (1.922~3.581)	<0.001	1.717 (0.773~3.814)
	III-IV	105			
风险评分		503	3.317 (2.273~4.841)	<0.001	2.918 (1.840~4.629)

表2 COX回归分析影响GSE13213验证集LUAD患者预后的因素(n=114)

因素	n	单因素COX回归分析		多因素COX回归分析	
		风险比(95%CI)	P	风险比(95%CI)	P
年龄	<60	42	1.010 (0.557~1.831)	0.975	
	≥60				
T	T1-T2	101	1.808 (0.844~3.872)	0.128	
	T3-T4				
N	N0-N1	93	3.238 (1.766~5.939)	<0.001	0.390 (0.083~1.839)
	N2				
病理分期	I-II	90	3.417 (1.891~6.176)	<0.001	6.320 (1.435~27.847)
	III				
风险评分		114	9.540 (3.608~25.223)	<0.001	8.400 (3.085~22.873)

注：GSE13213验证集的患者均为M0分期。

2.4 胞葬相关预后模型的免疫浸润分析 基于Estimate算法,高风险组患者表现出显著降低的基质评分、免疫评分及Estimate综合评分( $t=-4.366$ ,  $Z=4.018e+04$ ,  $3.982e+04$ , 均 $P<0.001$ )。Cibersort算法进一步揭示,高风险组患者活化记忆性CD4<sup>+</sup>T细胞( $Z=2.407e+04$ ,  $P<0.001$ )、静息自然杀伤细胞( $Z=2.556e+04$ ,  $P<0.01$ )、M0巨噬细胞( $Z=2.350e+04$ )、M1巨噬细胞( $Z=2.624e+04$ )、活化肥大细胞( $Z=2.762e+04$ )、嗜酸性粒细胞( $Z=2.917e+04$ )浸润水平均显著升高,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$ );低风险组患者记忆性B细胞、浆细胞、静息记忆性CD4<sup>+</sup>T细胞、活化自然杀伤细胞、单核细胞、静息树突状细胞、静息肥大细胞浸润水平均显著升高( $Z=3.358e+04$ 、 $3.969e+04$ 、 $3.700e+04$ 、 $3.648e+04$ 、 $3.568e+04$ 、 $3.494e+04$ 、 $4.208e+04$ , 均 $P<0.05$ )。此外,免疫检查点基因VSIR、CTLA4和TIGIT在高风险组患者中表达显著上调( $Z=2.554e+04$ 、 $2.547e+04$ 、 $2.586e+04$ , 均 $P<0.001$ ),而CD276在低风险组患者中表达更高( $Z=4.666e+04$ ,  $P<0.001$ )。上述差异提示,这些基因可分别作为两组患者的潜在免疫治疗靶点,表明高、低风险组具有截然不同的免疫治疗靶向潜力。

### 3 讨论

本研究基于TCGA数据构建了包含5个胞葬相关核心基因(P2RX1、GAPDH、SFTPD、GPR37、ALDH2)的LUAD预后模型。这些分子的失调与癌症的生物学行为密切相关。P2RX1缺陷促进NSCLC免疫抑制微环境的重塑<sup>[14]</sup>;GAPDH琥珀酰化增强肺癌细胞代谢适应并促进癌症的生长转移<sup>[15]</sup>;SFTPD抑制LUAD细胞增殖侵袭并阻断巨噬细胞M2极化<sup>[16]</sup>;GPR37促进LUAD细胞增殖、迁移、侵袭<sup>[17]</sup>,诱导G1期细胞周期阻滞,促进LUAD进展<sup>[18]</sup>;ALDH2促进LUAD铁死亡增强化疗敏感性<sup>[19]</sup>。这与本研究的结果一致,P2RX1、ALDH2、SFTPD的下调以及GAPDH、GPR37

的上调与LUAD患者的不良临床预后显著相关。这凸显了它们作为LUAD分子诊疗靶点的潜力。

肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment, TIME)与肿瘤的进展、疗效和转归密切相关<sup>[20-21]</sup>。胞葬作用通过清除凋亡细胞抑制免疫激活,促进肿瘤免疫逃逸<sup>[10,22]</sup>。本研究基于ERGs构建LUAD预后模型,发现高风险组患者呈现免疫抑制特征:显著降低的基质评分、免疫评分和综合评分提示肿瘤中免疫浸润不足与活性受抑;而M0和M1型巨噬细胞浸润水平显著升高,鉴于巨噬细胞作为胞葬作用的核心效应细胞,提示高风险组可能存在异常的胞葬激活状态,进而驱动TIME失衡。肿瘤相关巨噬细胞通过胞葬作用以免疫沉默的方式吞噬肿瘤微环境内的凋亡细胞,上调TGF- $\beta$ 、IL-10等免疫抑制细胞因子的水平,抑制IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$ 等促炎因子的产生<sup>[23-24]</sup>,从而维持抑制性TIME<sup>[25]</sup>。这种异常免疫调节机制可能是导致高风险组患者免疫抑制及预后不良的关键因素。WU等<sup>[26]</sup>研究证实,抑制肿瘤细胞的胞葬作用可激活抗肿瘤免疫,增强常规疗法的免疫原性并提高免疫治疗疗效。因此,靶向调控胞葬过程,尤其是针对本模型鉴定的关键基因的干预,有望通过打破免疫沉默重塑TIME,为改善LUAD高风险患者的免疫治疗提供新策略。

然而,本研究存在一定的局限性。虽然我们采用了TCGA LUAD训练集、GSE31210和GSE13213验证集进行预后模型的构建与验证,这些数据集具有一定临床代表性,但缺乏前瞻性多中心临床队列验证模型的普适性。其次,后续还需通过巨噬细胞-类器官共培养模型深入研究5个关键分子对胞葬作用的具体调控机制。尽管如此,本研究表明胞葬作用及其相关基因是影响LUAD预后和免疫状态的关键因素,有望成为LUAD诊疗的新靶点。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] DENISENKO T V, BUDKEVICH I N, ZHIVOTOVSKY B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma[J]. *Cell Death & Disease*, 2018, 9(2): 117.
- [3] GRIDELLI C, ROSSI A, CARBONE D P, et al. Non-small-cell lung cancer[J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2015, 1: 15009.
- [4] THE LANCET. Lung cancer treatment: 20 years of progress[J]. *Lancet*, 2024, 403(10445): 2663.
- [5] ZITO MARINO F, BIANCO R, ACCARDO M, et al. Molecular heterogeneity in lung cancer: from mechanisms of origin to clinical implications[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2019, 16(7): 981-989.
- [6] MAPENDANO C K, NØHR A K, SØNDERKÆR M, et al. Longer survival with precision medicine in late-stage cancer patients[J]. *ESMO Open*, 2025, 10(1): 104089.
- [7] THOMAS A, LIU S V, SUBRAMANIAM D S, et al. Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes[J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2015, 12(9): 511-526.
- [8] MEHROTRA P, RAVICHANDRAN K S. Drugging the efferocytosis process: concepts and opportunities[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2022, 21(8): 601-620.
- [9] VAUGHT D B, STANFORD J C, COOK R S. Efferocytosis creates a tumor microenvironment supportive of tumor survival and metastasis[J]. *Cancer Cell Microenvironment*, 2015, 2(1): e666.
- [10] NGUYEN K Q N, TSOU W I, CALARESE D A, et al. Overexpression of MERTK receptor tyrosine kinase in epithelial cancer cells drives efferocytosis in a gain-of-function capacity[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2014, 289(37): 25737-25749.
- [11] BOADA-ROMERO E, MARTINEZ J, HECKMANN B L, et al. The clearance of dead cells by efferocytosis[J]. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2020, 21(7): 398-414.
- [12] DORAN A C, YURDAGUL A, TABAS I. Efferocytosis in health and disease[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2020, 20(4): 254-267.
- [13] 于帆, 楼爽, 韦唯, 等. 基于生物信息学分析POFUT1表达与肿瘤免疫浸润水平及患者预后的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2024, 39(2): 81-85, 174.  
YU F, LOU S, WEI W, et al. Study on correlation between expression level of POFUT1 and tumor immune infiltration level and patient prognosis based on bioinformatics analysis[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2024, 39(2): 81-85, 174.
- [14] ZHANG Y, ZHANG F L, LIU Z, et al. P2RX1-Negative neutrophils promote the immunosuppressive microenvironment in Non-Small cell lung cancer by up-regulating PD-L1 expression[J]. *Human Immunology*, 2024, 85(6): 111105.
- [15] WANG K, LI J Z, ZHANG H, et al. Tobacco smoking rewires cell metabolism by inducing GAPDH succinylation to promote lung cancer progression[J]. *Cancer Research*, 2025, 85(15): 2838-2857.
- [16] WANG Z M, NING Z L, MA C, et al. Low expression of lysosome-related genes KCNE1, NPC2, and SFTPD promote cancer cell proliferation and tumor associated M2 macrophage polarization in lung adenocarcinoma[J]. *Heliyon*, 2024, 10(6): e27575.
- [17] WANG J, XU M, LI D D, et al. GPR37 promotes the malignancy of lung adenocarcinoma via TGF- $\beta$ /Smad pathway[J]. *Open Medicine*, 2021, 16(1): 24-32.
- [18] XIE X N, CAI X D, ZHOU F, et al. GPR37 promotes cancer growth by binding to CDK6 and represents a new theranostic target in lung adenocarcinoma[J]. *Pharmacological Research*, 2022, 183: 106389.
- [19] SHAN G Y, BIAN Y Y, YAO G Y, et al. Targeting ALDH2 to augment platinum-based chemosensitivity through ferroptosis in lung adenocarcinoma[J]. *Free Radical Biology & Medicine*, 2024, 224: 310-324.
- [20] 苗毅, 杨淑梅, 王晶, 等. 肺腺癌组织中MCM4的表达及其与预后、免疫微环境的相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(5): 115-120.  
MIAO Y, YANG S M, WANG J, et al. Expression of MCM4 in lung adenocarcinoma and its correlation with prognosis and immune microenvironment[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2023, 38(5): 115-120.
- [21] 陈少明, 胡艳, 洪旭东, 等. 基于机器学习的肺腺癌细胞焦亡预后模型构建与验证[J]. *中华全科医学*, 2025, 23(1): 21-25.  
CHEN S M, HU Y, HONG X D, et al. Construction and validation for a prognostic model of pyroptosis from lung adenocarcinoma based on machine learning[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2025, 23(1): 21-25.
- [22] LINGER R M A, KEATING A K, EARP H S, et al. TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer[J]. *Advances in Cancer Research*, 2008, 100: 35-83.
- [23] HENSON P M. Cell removal: efferocytosis[J]. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*, 2017, 33: 127-144.
- [24] FADOK V A, BRATTON D L, GUTHRIE L, et al. Differential effects of apoptotic versus lysed cells on macrophage production of cytokines: role of proteases[J]. *Journal of Immunology*, 2001, 166(11): 6847-6854.
- [25] ROY S, BAG A K, DUTTA S, et al. Macrophage-Derived neuropilin-2 exhibits novel Tumor-Promoting functions[J]. *Cancer Research*, 2018, 78(19): 5600-5617.
- [26] WU Y M, WANG C J, YAN Y F, et al. Efferocytosis nanoinhibitors to promote secondary necrosis and potentiate the immunogenicity of conventional cancer therapies for improved therapeutic benefits[J]. *ACS Nano*, 2023, 17(18): 18089-18102.