·论著·一次研究·

结核通路基因与肺鳞状细胞癌预后及免疫微环境的相关性研究

蒋逆立[1]，张 蝶[2]，刘曾晶[3]，胡艳玲[1,2,3]

1. 广西医科大学生命科学研究院（南宁 530022）
2. 广西医科大学再生医学与医用生物资源开发应用省部共建协同创新中心（南宁 530021）
3. 广西医科大学信息与管理学院（南宁 530022）

【摘要】**目的** 探索结核通路相关基因表达差异与肺鳞状细胞癌（lung squamous cell carcinoma, LUSC）预后及肿瘤免疫微环境的关系，判别结核合并 LUSC 的预测基因和免疫因子，寻找新的治疗靶点。**方法** 基于京都基因与基因组百科全书数据库（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）获取结核相关通路（map05152）基因。利用癌症基因组图谱数据库（The Cancer Genome Atlas, TCGA），纳入 374 例 LUSC 患者的基因表达谱，并进行归一化处理。构建 COX 比例风险回归模型并通过受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线进行验证，利用列线图分析 LUSC 患者的预后，并分析结核通路基因在不同风险分组的肿瘤微环境和单样本免疫浸润富集差异。**结果** *CASP9*、*FADD*、*PLK3* 基因与 LUSC 预后相关。风险评分高的患者更容易出现免疫细胞浸润富集差异，尤其是 central memory CD4 T、effector memeory CD4 T、gamma delta T、natural killer 和 natural killer T 等免疫细胞呈低富集状态。**结论** *CASP9*、*FADD*、*PLK3* 基因可用于评估 LUSC 患者的预后，并根据风险评分识别肿瘤免疫微环境的变化。对于高风险组有富集差异的免疫细胞，未来有望进一步研究并发现结核合并 LUSC 潜在的治疗靶点。

【关键词】结核；肺鳞状细胞癌；基因；免疫；TCGA；预后；列线图

The correlation between tuberculosis pathway genes and the prognosis and immune microenvironment of lung squamous cell carcinoma

Ni-Li JIANG[1], Die ZHANG[2], Zeng-Jing LIU[3], Yan-Ling HU[1,2,3]

1. Life Science Institutes, Guangxi Medical University, Nanning 530022, China
2. Collaborative Innovation Centre of Regenerative Medicine and Medical BioResource Development and Application Co-constructed by the Province and Ministry, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China
3. School of Information and Management, Guangxi Medical University, Nanning 530022, China
Corresponding author: Yan-Ling HU, Email: ylhupost@163.com

【Abstract】Objective To explore the relationship between differential expression of genes related to the tuberculosis pathway and the prognosis and tumor immune

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202304112
基金项目：广西重点研发计划项目（桂科 AB22035027）
通信作者：胡艳玲，教授，博士研究生导师，Email：ylhupost@163.com

microenvironment of lung squamous cell carcinoma (LUSC), and identify predictive genes and immune factors for tuberculosis combined with LUSC, and to find new therapeutic targets. **Methods** The pathway (map05152) genes related to the tuberculosis were obtained based on the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) database. The gene expression profiles of 374 LUSC patients from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database were enrolled and normalized. The COX proportional hazards model was constructed and validated by receiver operating characteristic (ROC) curve. The Nomogram was used to analyze the prognosis of LUSC patients in different risk subgroups. Finally, the differences between tumor microenvironment and single sample immune infiltration enrichment caused by tuberculosis pathway genes in different risk subgroups were analyzed. **Results** The *CASP9*, *FADD*, *PLK3* genes were correlated with the prognosis of LUSC. Patients with high risk scores were more likely to experience differences in immune cell infiltration and enrichment, especially, these important immune cells: central memory CD4 T, effector memory CD4 T, gamma delta T, natural killer, and natural killer T presented a low enrichment state. **Conclusion** *CASP9*, *FADD* and *PLK3* genes can be used to evaluate the prognosis of LUSC patients and identify the changes in tumor immune microenvironment based on risk scores. Potential therapeutic targets could be identified for LUSC and tuberculosis patients by targeting immune cells with enriched differences in high risk group.

【Keywords】 Tuberculosis; Lung squamous cell carcinoma; Gene; Immune; TCGA; Prognosis; Nomogram

癌症是全球严重的公共卫生问题，其中肺癌导致的死亡人数最多，约 25% 癌症患者死亡归因于肺癌，其中 82% 由吸烟导致 [1–2]。两项随机对照试验研究显示低剂量 CT 筛查能显著降低肺癌患者的死亡率 [3–4]。结核病（tuberculosis, TB）是全球成年人传染病的主要死因，每年患病人数达 1 000 多万 [5]。呼吸道感染期间细胞炎症和损伤与癌症相关，研究显示，结核病感染与癌症风险之间存在显著的正相关，根据肺癌组织学分层分析，肺结核病史与腺癌和鳞状细胞癌之间存在显著相关性 [6]；具有结核分枝杆菌感染史的患者进展为癌症的可能性更高 [7–8]。结核病恶化为肺癌的原因可能是肺部炎症和纤维化导致的基因突变或损伤，进而增加了肺癌患病风险 [9]。既往研究证实了肺结核患者外周血细胞中的基因表达差异，已鉴定的表达谱也显示免疫系统的慢性激活，同时干扰素（interferon, IFN）信号传导明显激活，通过 Janus 酪氨酸蛋白激酶 / 信号转导及转录激活因子（Janus kinase–sinal transducer and activator of transcription, JAK–STAT）信号通路途径的促炎信号传导，以及具有下游反应元件 Fcγ 受体（Fc gamma receptors, FcγR）高表达 [10–12]。在结核患者中，再刺激诱导的细胞死亡（restimulation–induced cell death, RICD）和 T 细胞活化受自然杀伤、T 和 B 细胞抗原 / 淋巴细胞活化分子相关蛋白信号转导途径（natural killer, T and B cell antigen/signaling lymphocyte activation molecule–associated protein, NTB–A/SAP）的调节 [13]。然而，目前尚缺乏结核相关基因与肺鳞状细胞癌（lung squamous cell carcinoma, LUSC）预后及免疫浸润关系方面的研究。本研究旨在基于生物信息学探讨结核通路基因表达差异与 LUSC 预后及肿瘤免疫微环境的相关性。

1 资料与方法

1.1 数据获取与处理

基于京都基因与基因组百科全书数据库（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG）（www.kegg.jp/kegg/pathway.html）[14]，获取结核病感染相关通路（map05152）的 138 个基因，包括 *C3*、*JNK* 和 *TNF* 等基因。LUSC 患者的临床数据和基因表达数据来自癌症基因组图谱数据库（The Cancer Genome Atlas, TCGA）（www.cancer.gov/ccg/research/genome–sequencing/tcga）[15]。

总样本为 502 例 LUSC 患者，剔除年龄、性别、生存状态、临床分期等信息缺失的样本后，最终纳入 374 例，对患者的表达矩阵数据进行归一化处理，得到原始表达数据（fragments per kilobase million, FPKM）[16]。

1.2 构建COX比例风险回归模型与森林图分析

通过单因素 COX 分析得到结核通路基因中与 LUSC 预后（即生存状态）相关的关键基因，再将单因素分析差异有显著意义的变量纳入多因素 COX 分析，筛选与 LUSC 预后相关的基因，消除基因间的潜在协同效应和偏倚误差，得到风险评分、风险分组（风险评分高于均值的患者纳入高风险组，低于均值则纳入低风险组）及风险比（hazard ratio, HR），构建独立预后模型。通过森林图分析该预后模型的风险评分、年龄、性别和肿瘤分期与 LUSC 预后的相关性，评估预后模型的风险评分是否受其它临床变量（性别、年龄、临床分期等）的影响，并绘制临床相关性热图。使用的 R 软件包有 survival、tidyverse、glmnet 和 survminer。

1.3 构建ROC曲线和列线图

通过风险评分、年龄、性别、肿瘤分期分别构建受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线，并评估风险评分对 LSCC 患者预后（2 年、3 年和 5 年生存率）的预测敏感性和特异性。基于多因素 COX 回归分析结果，采用列线图（Nomogram）展示各变量与 LUSC 预后之间的关系。使用的 R 软件包有 survival、survminer、timeROC、tidyverse、regplot 和 myplot。

1.4 肿瘤微环境和单样本免疫浸润

通过 CIBERSORT 方法计算不同风险组结核通路基因的 LUSC 样本免疫细胞浸润，利用线性支持向量回归的原理对免疫细胞亚型的表达矩阵进行去卷积，估计免疫细胞的丰度，使用的 R 软件包为 ggplot2、mmunedeconv、tidyverse、dplyr 和 reshape2。通过不同风险分组肿瘤样本中结核通路基因的表达评估 LUSC 肿瘤微环境的组成，并进行单样本免疫浸润分析，分析每种免疫细胞富集差异，使用的 R 软件包有 genefilter、SVA、GSVA、stringr、ggpubr、ggsignif、pheatmap、ggplot2 和 myplot。

2 结果

2.1 一般情况

本研究纳入 374 例 LUSC 患者，患者的性别、年龄、临床分期、生存状态和风险分组等临床信息见表 1。

表1 374例LUSC患者的临床信息

Table 1. Clinical information of 374 LUSC patients

临床特征	例数（n，%）
性别	
男	274（73.26）
女	100（26.74）
年龄	
>65岁	228（60.96）
≤65岁	146（39.04）
临床分期	
Ⅰ期	189（50.53）
Ⅱ期	123（32.89）
Ⅲ期	58（15.51）
Ⅳ期	4（1.07）
生存状态	
存活	275（73.53）
死亡	99（26.47）
风险分组	
高风险组	186（49.73）
低风险组	188（50.27）

2.2 COX比例风险回归模型与森林图独立预后分析

单因素 COX 回归分析筛选得到预后相关基因 *TGFB2*、*CASP9*、*FADD*、*CEBPB* 和 *PLK3*，多因素 COX 分析结果显示 *FADD*、*PLK3* 基因与 LUSC 预后显著相关（$P < 0.05$），并在高风险组中均为高表达，见表 2。

森林图结果显示，风险评分和年龄具有独立预测 LUSC 患者预后的能力（$P < 0.05$），进一步对风险分组和相关临床信息进行相关性热图分析，结果见图 1。

2.3 ROC曲线和列线图分析

本研究构建不同临床特征的 ROC 曲线，探索风险评分、年龄、性别和临床分期对 LUSC 患者总生存率的预测准确率，结果显示风险评分预测模型的曲线下面积（area under the curve, AUC）为

表2 LUSC患者预后相关基因的多因素COX分析

Table 2. Multivariate COX analysis of prognostic related genes in LUSC patients

基因	coef	HR（95% CI）	*P*值
CASP9	2.905	18.270（0.982，339.649）	0.051*
FADD	1.946	7.005（1.248，39.319）	0.026
PLK3	1.801	6.057（1.334，27.499）	0.019

注：*尽管该基因在多因素COX分析中无统计学意义（$P>0.05$），但既往研究显示*CASP9*基因与肺癌相关[17]，并且纳入该基因的后续分析可以反映LSCC患者预后和肿瘤免疫微环境变化，故本研究仍将*CASP9*基因纳入后续分析。

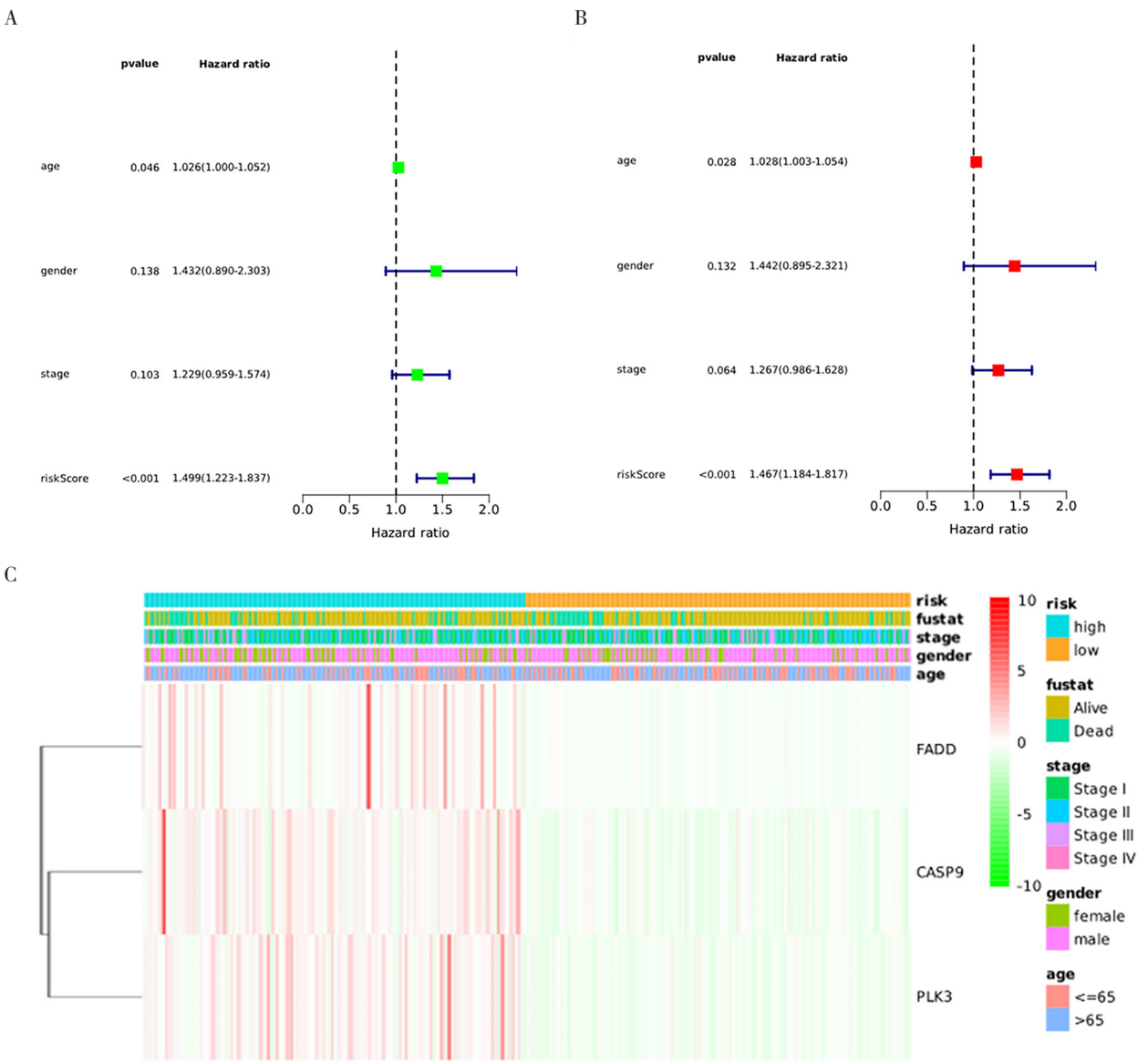

图1 LUSC患者预后的森林图分析及关键基因热图

Figure 1. Forest map analysis and key gene heatmap analysis of the prognosis of LUSC patients

注：A. 森林图单因素分析结果；B. 森林图多因素分析结果；C. 带有临床信息的热图。性别（gender，男/male，女/female）；年龄（age）；临床分期（stage）；生存状态（fustat，存活/Alive，死亡/Dead）；风险评分（risk score）分组（risk：高/high，低/low）；风险评分计算公式：risk score=2.905×*CASP9*基因表达量+1.946×*FADD*基因表达量+1.801×*PLK3*基因表达量。

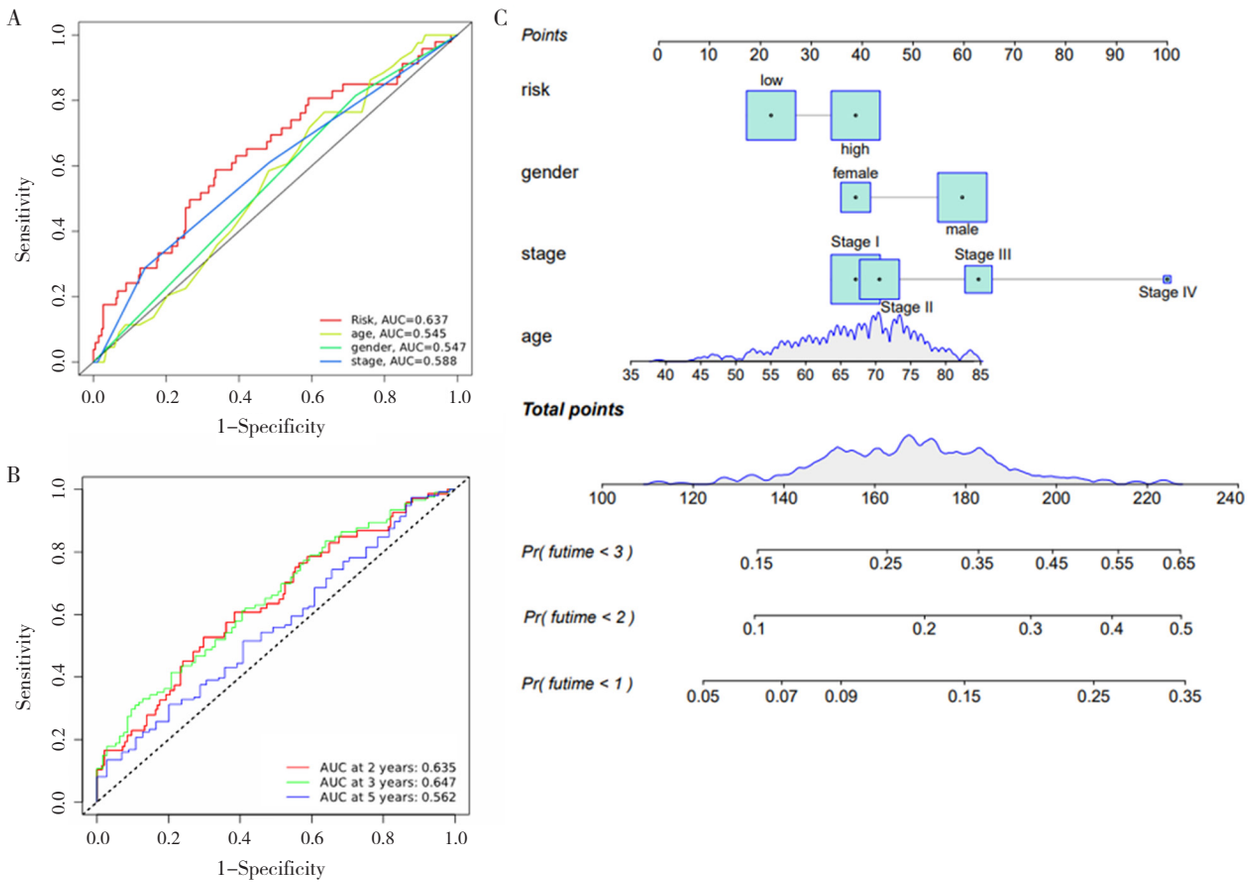

图2 LUSC患者预后的ROC曲线和列线图

Figure 2. The ROC curve and nomogram of the prognosis of LUSC patients

注：A. 风险评分、年龄、性别和临床分期对总生存率的预测准确率的ROC曲线；B. 以第1年为预测年限，风险评分预后模型对LSCC患者2年、3年和5年生存率的预测准确率；C. 预测患者生存时间（futime）为1年、2年和3年生存率的列线图。

0.637，高于其他临床因素的预测准确率，并验证了该预测模型对 LUSC 患者 2 年、3 年及 5 年生存率的 AUC 值。根据列线图结果可知，LSCC 患者的预后与风险得分的相关性最高，其次是性别、临床分期和年龄，见图 2。

2.4 肿瘤微环境分析

如图 3 所示，通过分析不同风险评分组的肿瘤微环境，计算免疫细胞在各样本中的富集得分，其中差异有统计学意义的免疫细胞有 CD56bright natural killer、central memory CD4 T、effector memeory CD4 T、gamma delta T、myeloid-derived suppressor cell（MDSC）、memory B、natural killer、natural killer T。高风险组内高富集的免疫细胞为 CD56bright natural killer、MDSC、memory B，高风险组内低富集的免疫细胞为 central memory CD4 T、effector memeory CD4 T、gamma delta T、natural killer、natural killer T。

3 讨论

本研究通过 COX 回归分析结核通路基因在 LUSC 中的表达情况，筛选出与 LUSC 预后相关的基因，分别为 *CASP9*、*FADD*、*PLK3* 基因。一项荟萃分析显示，Caspase 9（*CASP9*）单核苷酸多态性（single nucleotide olymorphisms, SNPs）与癌症易感性相关[18]；*CASP9* 基因在非小细胞肺癌（non small cell lung cancer, NSCLC）中低表达[19]，而在高风险组中相对高表达。FAS 相关死亡结构域（fas-associating protein with a novel death domain, FADD）的表达和活性受到复杂网络的调节，如 DNA 甲基化、非编码 RNA 和翻译后修饰，其失调已被证实与多种类型癌症的发病机制密切相关，FADD 已被证实参与并调节大多数信号体复合体，已成为先天免疫、炎症和癌症进展的新参与者[20-21]。Polo 样激酶（Polo-like kinase, *PLK*）基因家族是细胞分裂过程中的重要

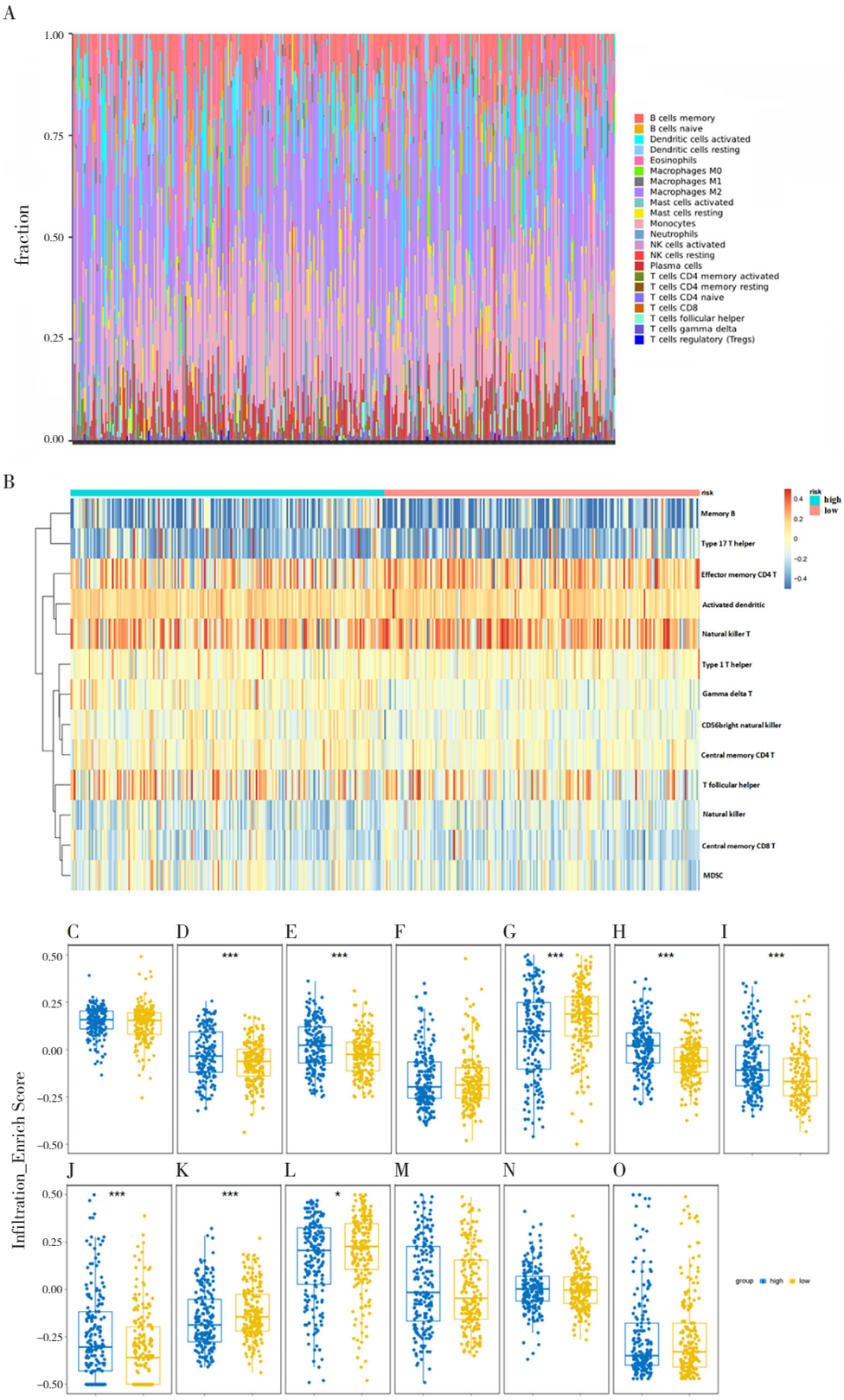

图3 肿瘤免疫微环境和免疫细胞的富集得分

Figure 3. Tumor immune microenvironment and enrichment score of immune cells

注：A. LSCC中相关免疫细胞构成的肿瘤免疫微环境；B. LSCC患者高、低风险组中各个样本相关免疫细胞热图；C–O. 免疫细胞在不同分组间的评分箱式图，依次为：activated dendritic、CD56bright natural killer、central memory CD4 T、central memory CD8 T、effector memory CD4 T、gamma delta T、MDSC、memory B、natural killer、natural killer T、effector memory CD4 T、T follicular helper、Type 1 T helper和Type 17 T helper cell。

调节因子，其成员的异常遗传和表观遗传学改变在不同的癌症中起着不同作用，肺癌亚型中 *PLK 1/4*（Polo-like kinase 1/4）基因过表达但 *PLK 2/3*（Polo-like kinase 2/3）欠表达[22]，*PLK3* 在高风险组中相对高表达，敲除 *PLK3* 可以减弱磷酸化及致癌性[23]。森林图显示 *CASP9*、*FADD*、*PLK3* 三个基因构建的风险评分预后模型与年龄可以独立预测 LUSC 预后情况，同时 ROC 曲线也显示风险评分预测模型的 AUC 值高于年龄、性别和临床分期，说明该模型的敏感性最好，预测 2 年和 3 年生存率的敏感性和特异性较好。既往研究基于 TCGA 和 GEO 数据库构建 LUSC 早期患者的 ROC 曲线，AUC 值也仅为 0.67 和 0.679[24]。在临床应用中，临床医师可以依靠列线图，将 LUSC 患者的相关信息带入列线图，来估计患者 1 年、2 年及 3 年生存率。国内学者发现吸烟会导致重要基因的甲基化水平发生变化，从而影响 LUSC 患者预后[25]。本研究侧重结核相关基因表达对 LUSC 患者预后的影响，并进一步探索肿瘤免疫微环境的变化。

自然杀伤细胞（natural killer cell, NK）被认为是一种相对原始的“杀手”，它们不仅被视为先天免疫的真正参与者，还被视为塑造和影响适应性免疫反应的重要细胞[26]。CD56 bright natural killer 细胞可通过分泌细胞因子起到免疫调节的作用，研究显示肿瘤内和循环 NK 细胞数量的增加与抗西妥昔单抗和抗 cd20 单抗治疗的良好效果相关[27-28]。而通过结核通路基因显示出 CD56bright natural killer 细胞在 LUSC 高风险组中高富集，这可能提示其对放化疗具有敏感性。骨髓来源抑制性细胞（myeloid-derived suppressor cells, MDSCs）参与癌症相关的炎症反应，是肿瘤免疫微环境中的重要细胞，MDSCs 促进 Tregs 的形成，MDSCs 患者死于癌症的风险几乎翻了一番[29-30]。B 细胞分别分化为浆细胞或记忆 B 细胞来发挥效应或记忆功能，一些研究表明继发性流感会触发记忆 B 细胞快速迁移和重新定位[31-33]，本研究也显示其在 LUSC 高风险组高富集。$CD4^+$ T 淋巴细胞是适应性免疫的关键因子，可以指导和增强 B 细胞和 $CD8^+$ T 细胞对各种病原体的反应功能[34]。记忆 T 细胞通常被分为中央记忆细胞（central memory CD4 T cell, TCM）和效应记忆细胞（effector memeory CD4 T cell, TEM），前者在血液中循环，后者可以从血液迁移到非淋巴组织[35]。研究表明 TCM 是唯一与口腔鳞状细胞癌预后相关的独立免疫细胞，同时也与头颈部鳞状细胞癌的炎性肿瘤微环境和预后改善相关[36-37]；在免疫反应过程中 T 细胞接受抗原刺激后，经过增殖，分化形成 TEM，与靶细胞接触后释放的穿孔素导致靶细胞表面形成小孔，从而介导杀伤作用[38]。同时，效应 T 细胞还能释放出免疫活性物质（淋巴因子），如白细胞介素、干扰素等。γ-δT 细胞（gamma delta T cell）是一类非常规的 T 淋巴细胞，在宿主防御、免疫监视和免疫系统内稳态中发挥着不可或缺的作用，对于促进淋巴和髓系的炎症反应和免疫反应也尤为重要[39-40]。自然杀伤 T 细胞（natural killer T cell, NKT）和 NK 细胞都是先天细胞毒性淋巴样细胞，产生炎症因子、细胞因子和趋化因子，它们对肿瘤和微生物免疫应答的作用已被证实[41]，在肿瘤细胞的肿瘤微环境中发挥着重要作用，然而在 LUSC 高风险分组中低表达，说明其对肿瘤细胞的免疫应答不足，这可能是导致预后不良的重要因素。

虽然本研究发现了结核通路相关基因与 LUSC 预后的关系，并通过对 LUSC 患者预后进行风险分组，探索了高风险组有富集差异的免疫细胞，但局限于采用生信分析，其结果有待在人群中进一步验证。未来有望进一步深入研究，寻找结核和 LUSC 新的治疗靶点，为结核进展为 LUSC 患者提供更科学合理的治疗方法。

参考文献

1 Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 31-54. DOI: 10.3322/caac.21440.

2 Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer statistics, 2021[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33. DOI: 10.3322/caac.21654.

3 National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening[J]. N Engl J Med, 2011, 365(5): 395-409. DOI: 10.1056/NEJMoa1102873.

4 de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced lung-cancer mortality with volume ct screening

in a randomized trial[J]. N Engl J Med, 2020, 382(6): 503–513. DOI: 10.1056/NEJMoa1911793.

5 Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis[J]. Lancet, 2019, 393(10181): 1642–1656. DOI: 10.1016/s0140–6736(19)30308–3.

6 Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, et al. Epidemiology of lung cancer[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2021, 25(1): 45–52. DOI: 10.5114/wo.2021.103829.

7 Ang L, Ghosh P, Seow WJ. Association between previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta–analysis[J]. Carcinogenesis, 2021, 42(12): 1461–1474. DOI: 10.1093/carcin/bgab082.

8 Abudureheman M, Simayi R, Aimuroula H, et al. Association of mycobacterium tuberculosis L–formmpb64 gene and lung cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(1): 113–120. DOI: 10.26355/eurrev_201901_16755.

9 魏静，陶媛美慧，付英梅，等. 肺结核与肺癌相互影响的研究进展 [J]. 实用肿瘤学杂志，2018, 32(4): 340–343. [Wei J, Tao YMH, Fu YM, et al. Research progress in the interaction between pulmonary tuberculosis and lung cancer[J]. Practical Oncology Journal, 2018, 32(4): 340–343.] DOI: 10.11904 /j.issn.1002–3070.2018.04.011.

10 Sharma N, Shariq M, Quadir N, et al. *Mycobacterium tuberculosis* protein PE6 (Rv0335c), a novel TLR4 agonist, evokes an inflammatory response and modulates the cell death pathways in macrophages to enhance intracellular survival[J]. Front Immunol, 2021, 12: 696491. DOI: 10.3389/fimmu.2021.696491.

11 Berry MP, Graham CM, McNab FW, et al. An interferon–inducible neutrophil–driven blood transcriptional signature in human tuberculosis[J]. Nature, 2010, 466(7309): 973–977. DOI: 10.1038/nature09247.

12 Leu JS, Chen ML, Chang SY, et al. SP110b controls host immunity and susceptibility to tuberculosis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 195(3): 369–382. DOI: 10.1164/rccm.201601–0103OC.

13 Hernández Del Pino RE, Pellegrini JM, Rovetta AI, et al. Restimulation–induced T–cell death through NTB–A/SAP signaling pathway is impaired in tuberculosis patients with depressed immune responses[J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(8): 716–728. DOI: 10.1038/icb.2017.42.

14 He Q, Yang J, Jin Y. Immune infiltration and clinical significance analyses of the coagulation–related genes in hepatocellular carcinoma[J]. Brief Bioinform, 2022, 23(4): bbac291. DOI: 10.1093/bib/bbac291.

15 Tomczak K, Czerwińska P, Wiznerowicz M. The Cancer Genome Atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2015, 19(1A): A68–A77. DOI: 10.5114/wo.2014.47136.

16 Zhao Y, Li MC, Konaté MM, et al. TPM, FPKM, or normalized counts? A comparative study of quantification measures for the analysis of RNA–seq data from the NCI patient–derived models repository[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 269. DOI: 10.1186/s12967–021–02936–w.

17 Lee SY, Choi YY, Choi JE, et al. Polymorphisms in the caspase genes and the risk of lung cancer[J]. J Thorac Oncol, 2010, 5(8): 1152–1158. DOI: 10.1097/JTO.0b013e3181e04543.

18 Zhang ZY, Xuan Y, Jin XY, et al. A literature–based systematic HuGE review and meta–analysis show that CASP gene family polymorphisms are associated with risk of lung cancer[J]. Genet Mol Res, 2013, 12(3): 3057–3069. DOI: 10.4238/2013.January.4.22.

19 Allavena G, Cuomo F, Baumgartner G, et al. Suppressed translation as a mechanism of initiation of CASP8 (caspase 8)–dependent apoptosis in autophagy–deficient NSCLC cells under nutrient limitation[J]. Autophagy, 2018, 14(2): 252–268. DOI: 10.1080/15548627.2017.1405192.

20 Liu Y, Li X, Zhou X, et al. FADD as a key molecular player in cancer progression[J]. Mol Med, 2022, 28(1): 132. DOI: 10.1186/s10020–022–00560–y.

21 Mouasni S, Tourneur L. FADD at the crossroads between cancer and inflammation[J]. Trends Immunol, 2018, 39(12): 1036–1053. DOI: 10.1016/j.it.2018.10.005.

22 Deng S, Lu X, Zhang Z, et al. Identification and assessment of PLK1/2/3/4 in lung adenocarcinoma and lung squamous cell carcinoma: evidence from methylation profile[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25(14): 6652–6663. DOI: 10.1111/jcmm.16668.

23 Vaughan CA, Singh S, Subler MA, et al. The oncogenicity of tumor–derived mutant p53 is enhanced by the recruitment of PLK3[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 704. DOI: 10.1038/s41467–021–20928–8.

24 崔逸爽，刘雪静，洪紫谦，等. 基于生物信息学技术分析肺鳞癌预后风险模型及中药预测研究 [J]. 中华中医药学刊：1–20. [Cui YS, Liu XJ, Hong ZQ, et al. Identification of a risk model for predicting the prognosis

of lung squamous cell carcinoma based on TCGA and GEO databases[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine: 1–20.] https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20230517.1353.002.html.

25 亢春彦, 王丹丹, 王风翔, 等. 基于 TCGA 数据库下吸烟史肺鳞癌患者 DNA 甲基化谱的生物信息学分析 [J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(13): 3118–3122. [Kang CY, Wang DD, Wang FX, et al. Bioinformatics analysis of DNA methylation profiles in lung squamous cell carcinoma patients with smoking history based on the TCGA database[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2023, 43(13): 3118–3122.] DOI: 10 3969/j.Issn 1005.9202.2023.13.012.

26 Poli A, Michel T, Thérésine M, et al. CD56bright natural killer (NK) cells: an important NK cell subset[J]. Immunology, 2009, 126(4): 458–465. DOI: 10.1111/j.1365–2567.2008.03027.x.

27 许文, 陈威巍. CD56bright 自然杀伤细胞亚群在人免疫缺陷病毒 / 丙型肝炎病毒共感染中的研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2012, 25(1): 103–106. [Xu W, Chen WW. Role of CD56bright natural killer cells in HIV/HCV coinfection[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2012, 25(1): 103–106.] DOI: 10.3969/j.issn.1008–8199.2012.01.026.

28 Narni–Mancinelli E, Vivier E. Advancing natural killer therapies against cancer[J]. Cell, 2022, 185(9): 1451–1454. DOI: 10.1016/j.cell.2022.04.006.

29 Ugel S, De Sanctis F, Mandruzzato S, et al. Tumor–induced myeloid deviation: when myeloid–derived suppressor cells meet tumor–associated macrophages[J]. J Clin Invest, 2015, 125(9): 3365–3376. DOI: 10.1172/JCI80006.

30 Zhang S, Ma X, Zhu C, et al. The role of myeloid–derived suppressor cells in patients with solid tumors: a meta–analysis[J]. PloS one, 2016, 11(10): e0164514. DOI: 10.1371/journal.pone.0164514.

31 Shinnakasu R, Kurosaki T. Regulation of memory B and plasma cell differentiation[J]. Curr Opin Immunol, 2017, 45: 126–131. DOI: 10.1016/j.coi.2017.03.003.

32 MacLean AJ, Richmond N, Koneva L, et al. Secondary influenza challenge triggers resident memory B cell migration and rapid relocation to boost antibody secretion at infected sites[J]. Immunity, 2022, 55(4): 718–733.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2022.03.003.

33 Goel RR, Apostolidis SA, Painter MM, et al. Distinct antibody and memory B cell responses in SARS–CoV–2 naïve and recovered individuals following mRNA vaccination[J]. Sci Immunol, 2021, 6(58): eabi6950. DOI: 10.1126/sciimmunol.abi6950.

34 Nguyen QP, Deng TZ, Witherden DA, et al. Origins of $CD4^+$ circulating and tissue–resident memory T–cells[J]. Immunology, 2019, 157(1): 3–12. DOI: 10.1111/imm.13059.

35 Pepper M, Jenkins MK. Origins of CD4(+) effector and central memory T cells[J]. Nat Immunol, 2011, 12(6): 467–471. DOI: 10.1038/ni.2038.

36 Wu J, Zhang T, Xiong H, et al. Tumor–infiltrating $CD4^+$ central memory T cells correlated with favorable prognosis in oral squamous cell carcinoma[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 141–152. DOI: 10.2147/JIR.S343432.

37 Ida S, Takahashi H, Kawabata–Iwakawa R, et al. Tissue–resident memory T cells correlate with the inflammatory tumor microenvironment and improved prognosis in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Oral Oncol, 2021, 122: 105508. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2021.105508.

38 Kim YH, Zhu L, Pyaram K, et al. PLZF–expressing CD4 T cells show the characteristics of terminally differentiated effector memory CD4 T cells in humans[J]. Eur J Immunol, 2018, 48(7): 1255–1257. DOI: 10.1002/eji.201747426.

39 Qi C, Wang Y, Li P, et al. Gamma delta T cells and their pathogenic role in psoriasis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 627139. DOI: 10.3389/fimmu.2021.627139.

40 Wo J, Zhang F, Li Z, et al. The role of gamma–delta T cells in diseases of the central nervous system[J]. Front Immunol, 2020, 11: 580304. DOI: 10.3389/fimmu.2020.580304.

41 Iyoda T, Yamasaki S, Ueda S, et al. Natural killer T and natural killer cell–based immunotherapy strategies targeting cancer[J]. Biomolecules, 2023, 13(2): 348. DOI: 10.3390/biom13020348.

论收稿日期：2023 年 04 月 16 日 修回日期：2023 年 09 月 18 日
本文编辑：张 苗 黄 笛

引用本文：蒋逆立, 张蝶, 刘曾晶, 等. 结核通路基因与肺鳞状细胞癌预后及免疫微环境的相关性研究[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(9): 641–649. DOI: 10.12173/j.issn.1004–4337.202304112.
Jiang NL, Zhang D, Liu ZJ, et al. The correlation between tuberculosis pathway genes and the prognosis and immune microenvironment of lung squamous cell carcinoma[J]. Journal of Mathematical Medicine, 2023, 36(9): 641–649. DOI: 10.12173/j.issn.1004–4337.202304112.