



DOI:10.12404/j.issn.1671-1815.2402571

引用格式:代家兴,唐东昕,李沅音,等.基于生物信息学联合孟德尔随机化分析探讨类风湿关节炎相关通路在肺鳞癌中的作用与机制[J].科学技术与工程,2025,25(11):4467-4475.

Dai Jiaying, Tang Dongxin, Li Yuanyin, et al. Investigate the role and mechanism of rheumatoid arthritis-related pathways in lung squamous cell carcinoma based on bioinformatics combined with Mendelian randomization analysis[J]. Science Technology and Engineering, 2025, 25(11): 4467-4475.

医药、卫生

# 基于生物信息学联合孟德尔随机化分析探讨类风湿关节炎相关通路在肺鳞癌中的作用与机制

代家兴<sup>1,2</sup>, 唐东昕<sup>1,2,3\*</sup>, 李沅音<sup>1,2</sup>, 张少望<sup>1,2</sup>, 杨兵<sup>1,2,3</sup>

(1. 贵州中医药大学第一临床医学院, 贵阳 550005; 2. 贵州省中医肿瘤传承与科技创新人才基地, 贵阳 550005; 3. 贵州中医药大学第一附属医院, 贵阳 550001)

**摘要** 为了探究类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)相关通路在肺鳞状细胞癌(lung squamous cell carcinoma, LSCC)中的作用,通过 GEO、TCGA 数据库获取 RA 和 LSCC 的基因表达数据,利用 GEO2R 工具和 Rstudio 软件筛选差异表达基因。GO/KEGG 功能富集分析揭示了 RA 信号通路中的关键基因。结合 IEUopenGWAS 数据库的 SNP 数据,采用孟德尔随机化分析评估 RA 信号通路与 LSCC 的因果关系。构建的基因-药物和 ceRNA 网络,以及免疫细胞浸润分析,发现了 188 个共表达差异基因,主要富集于 RA 信号通路。孟德尔随机化分析显示,RA 信号通路活性增强与 LSCC 风险降低相关。该研究为理解 LSCC 的发病机制和治疗提供了新思路。

**关键词** 生物信息学;孟德尔随机化;类风湿关节炎;肺鳞癌;通路基因

中图分类号 R496; 文献标志码 A

## Investigate the Role and Mechanism of Rheumatoid Arthritis-related Pathways in Lung Squamous Cell Carcinoma Based on Bioinformatics Combined with Mendelian Randomization Analysis

DAI Jia-xing<sup>1,2</sup>, TANG Dong-xin<sup>1,2,3\*</sup>, LI Yuan-yin<sup>1,2</sup>, ZHANG Shao-wang<sup>1,2</sup>, YANG Bing<sup>1,2,3</sup>

(1. The First Clinical Medical School, Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang 550005, China;

2. Guizhou Provincial Traditional Chinese Medicine Tumor Inheritance and Technological Innovation Talent Base, Guiyang 550005, China;

3. The First Affiliated Hospital, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550001, China)

**[Abstract]** In order to investigate the role of rheumatoid arthritis (RA)-related pathways in lung squamous cell carcinoma (LSCC). By obtaining gene expression data for RA and LSCC from the GEO and TCGA database, differentially expressed genes were screened using GEO2R tool and Rstudio software. GO/KEGG functional enrichment analysis identified key genes in the RA signaling pathway. Combining SNP data from the IEUopenGWAS database, Mendelian randomization analysis was used to assess the causal relationship between the RA signaling pathway and LSCC. The constructed gene-drug and ceRNA networks, along with immune cell infiltration analysis, revealed 188 co-expressed differential genes, mainly enriched in the RA signaling pathway. Mendelian randomization analysis showed that increased activity of the RA signaling pathway is associated with a reduced risk of LSCC. This study provides new insights into the pathogenesis and potential research directions for the treatment of LSCC.

**[Keywords]** bioinformatics; Mendelian randomization; rheumatoid arthritis; lung squamous cell carcinoma; pathway genes

收稿日期: 2024-04-09 修订日期: 2024-10-28

**基金项目:** 贵州省高等学校中医药民族医药防治肿瘤医学转化工程研究中心项目(黔教技[2023]037号);贵州省中医肿瘤传承与科技创新人才基地项目(黔人领发[2018]3号);贵州省中医肿瘤传承与科技创新人才团队项目(黔科合人才[2020]5013)

**第一作者:** 代家兴(1997—),男,汉族,重庆人,硕士研究生。研究方向:中医药防治恶性肿瘤。E-mail:1229607910@qq.com。

\***通信作者:** 唐东昕(1977—),男,土家族,贵州遵义人,博士,主任医师。研究方向:中医药(民族医药)防治肿瘤基础及临床。E-mail:tangdongxin@sina.com。

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种慢性、进展性的自身免疫性疾病,其特征为关节炎症,导致肿胀、疼痛、僵硬和功能障碍,严重降低患者的生活质量<sup>[1]</sup>。肺鳞状细胞癌 (lung squamous cell carcinoma, LSCC) 是非小细胞肺癌 (non-small cell lung cancer, NSCLC) 的重要组织学亚型,约占全球肺癌发病总数的 25%,起源于肺部上皮细胞,其命名基于细胞的鳞状形态特征<sup>[2]</sup>。生物信息学在近年来的研究中,得益于高通量检测和分析技术的快速进步,越来越多地被应用于探索肿瘤的潜在机制<sup>[3]</sup>。近期研究揭示了 RA 与某些类型癌症风险之间的潜在联系,提示 RA 患者中癌症的发病率可能略有上升<sup>[4]</sup>。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 是一种基于遗传流行病学原理的因果推断方法,其核心机制通过工具变量 (instrumental variables, IVs) 实现<sup>[5]</sup>。为了探讨 RA 相关的信号通路在肺鳞癌中的作用及其潜在机制,揭示肺鳞癌的新致病机制,采用整合多组织学分析策略与孟德尔随机化 (MR) 的方式,系统筛选 TCGA 和 GEO 数据库中 RA-LSCC 共表达差异基因,揭示关键通路并靶向治疗候选分子。通过分析这些基因所富集的信号通路,并运用 MR 评估这些通路在肺鳞癌的因果关联,从而深入理解 RA 相关通路在肺鳞癌中的角色和机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 数据获取

检索基因表达综合数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 获取类风湿关节炎数据 (GSE1919),该数据集包括了 5 例类风湿关节炎样本与 5 例正常样本;再利用 Rstudio 软件的“TCGAbiolinks”包下载了癌症基因组图谱 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 肺鳞癌的 547 例样本的基因表达谱数据以及临床信息,其中包括了 496 例肺鳞癌组织基因表达数据与 51 例癌旁组织基因表达数据。

### 1.2 差异表达基因筛选

利用基因表达综合数据库官方网站分析工具“GEO2R”,设置阈值  $P < 0.05$ ,  $\log_2 FC$  ( $\log_2$  Fold-Change)  $> 1$  为筛选条件,将正常组与类风湿关节炎组进行对比以筛选差异基因。肺鳞癌基因表达谱数据下载完成以后,通过 Rstudio 软件中“DESeq2”和“limma”包对基因表达谱数据进行了标准化与归一化处理,并以同样的  $P < 0.05$ ,  $\log_2 FC > 1$  为筛选条件进行差异基因的筛选,利用 ggplot2 包绘制了类风湿关节炎和肺鳞癌差异基因的火山图,如图 1、图 2 所示。最后,利用在线韦恩图制作网站对类风湿关节炎与肺鳞癌差异基因进行取交集获得共表达差异基因。

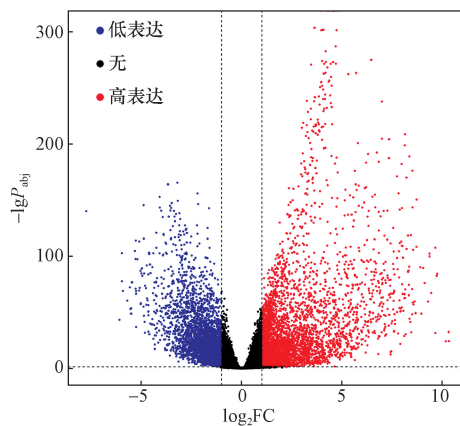


图 1 肺鳞癌差异基因火山图

Fig. 1 LUSC differential gene volcano map

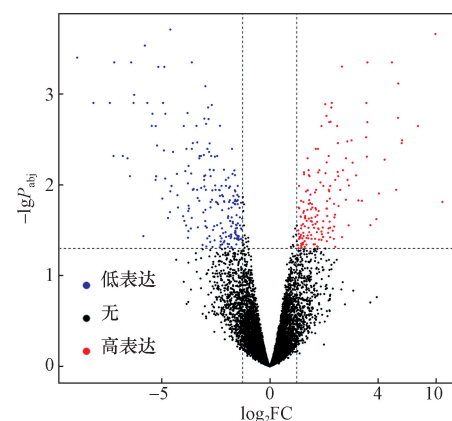


图 2 类风湿关节炎差异基因信号通路

Fig. 2 RA differential gene volcano map

### 1.3 功能富集分析

利用基因本体论分析 (gene ontology, GO) 对共表达差异基因进行注释,是生物信息学分析中常用的方法。通过基因本体论富集分析的系统性注释,本研究可实现生物学过程、细胞成分和分子功能三个维度的多层次解析。另外,基因百科全书数据库 (kyoto encyclopedia of gene and genomes, KEGG) 用于进行通路富集分析,以发现共表达差异基因所富集的重要信号通路。这些分析通过使用 Rstudio 软件中的“ClusterProfiler”“enrichplot”“org. Hs. eg. db”包来完成。在进行 GO/KEGG 功能富集分析时, $P$  和调整后  $P = 0.05$  作为阈值。最后,利用 Rstudio 软件中的“ggplot2”“circlize”“RColorBrewer”“dplyr”和“ComplexHeatmap”等软件包绘制了相应的功能富集结果,如图 3 所示。

### 1.4 孟德尔随机化分析

以类风湿关节炎信号通路为暴露数据,肺鳞癌为结局数据,采用两样本孟德尔随机化分析的设计方法,探讨两者因果联系。类风湿关节炎信号通路的

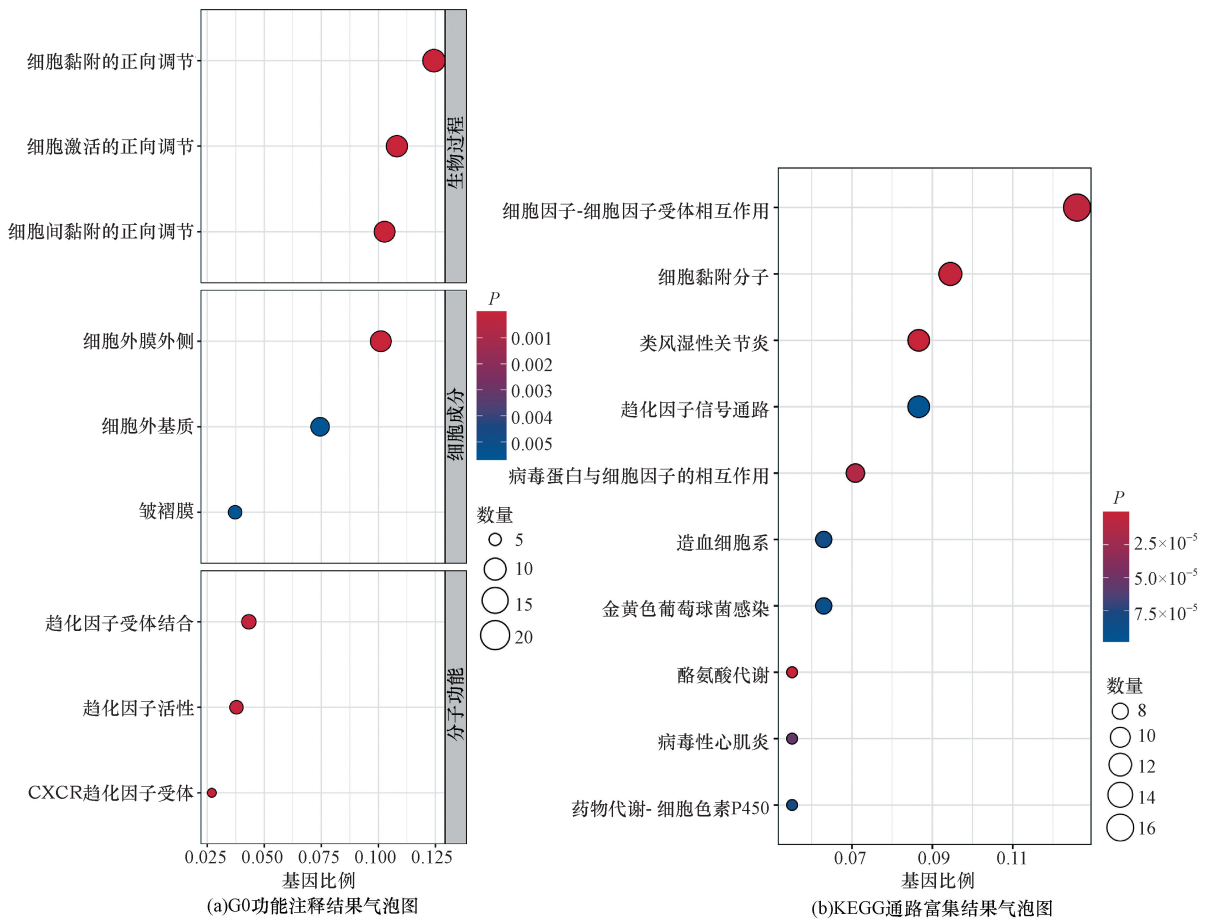


图3 差异基因功能富集分析

Fig. 3 Functional enrichment analysis of differential genes

遗传数据来自于 IEUopenGWAS (<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>) 数据库中的独立欧洲人群的汇总数据。该数据集包含 80 799 个样本,其中 19 234 个样本为类风湿关节炎患者,61 565 个样本为对照组。在该数据集中共包含 9 739 304 个单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNPs)。肺鳞癌相关数据也来自于 IEUopenGWAS 数据库中独立欧洲人群的汇总数据。该数据集包含 62 467 个样本,其中包括 7 704 例肺鳞癌患者和 54 763 例对照组数据。在该数据集中共包含 10 341 529 个 SNPs。类风湿关节炎信号通路的 SNP 筛选条件是设置  $P$  阈值为  $5 \times 10^{-8}$  进行筛选,共筛选出 49 个 SNPs 作为工具变量 (instrumental variables, IVs), 在排除连锁不平衡和删除等位基因后,共纳入 49 个 SNPs 进行后续分析。利用 Rstudio 软件中的“TwoSampleMR”包进行 MR 分析包括 Egger 检验,加权中位数、逆方差加权、简单模型与加权模型此 5 种分析方法,以此判断类风湿关节炎信号通路与肺鳞癌之间的因果关系,如图 4 所示。

### 1.5 基因-药物网络

药物基因相互作用数据库 (drug gene interaction database, DGIdb) 是一个用于药物基因相互作用信

息的数据库,它提供了关于药物与基因之间相互作用的详细信息。根据 KEGG 通路富集结果,选择类风湿关节炎信号通路中的 11 个通路基因输入 DGIdb 数据库 (<https://dgidb.genome.wustl.edu/>) 后下载基因对应的抗肿瘤药物文件,使用 Perl 软件得到基因-药物调控网络文件后,最终利用 Cytoscape3. 10. 1 软件绘制出基因-药物调控网络图,具体如图 5 所示。

### 1.6 ceRNA 网络构建

通过运用 miRanda 数据库, miRDB 数据库, miRWalk 数据库, TargetScan 数据库得到 miRNA 相关数据,并通过 Perl 软件预测 11 个通路基因结合的 miRNA,通过 spongeScan 数据库得到 lncRNA 数据,通过 Perl 软件构建 miRNA 结合 lncRNA,最终通过 Cytoscape3. 10. 1 软件构建 ceRNA 调控网络图,具体如图 6 所示。

### 1.7 免疫浸润分析

通过 Rstudio 软件中的“CIBERSORT”包,选择得出的 11 个类风湿关节炎信号通路基因,进行免疫浸润分析,分析这 11 个基因表达在各个免疫细胞中的占比,具体如图 7 所示。

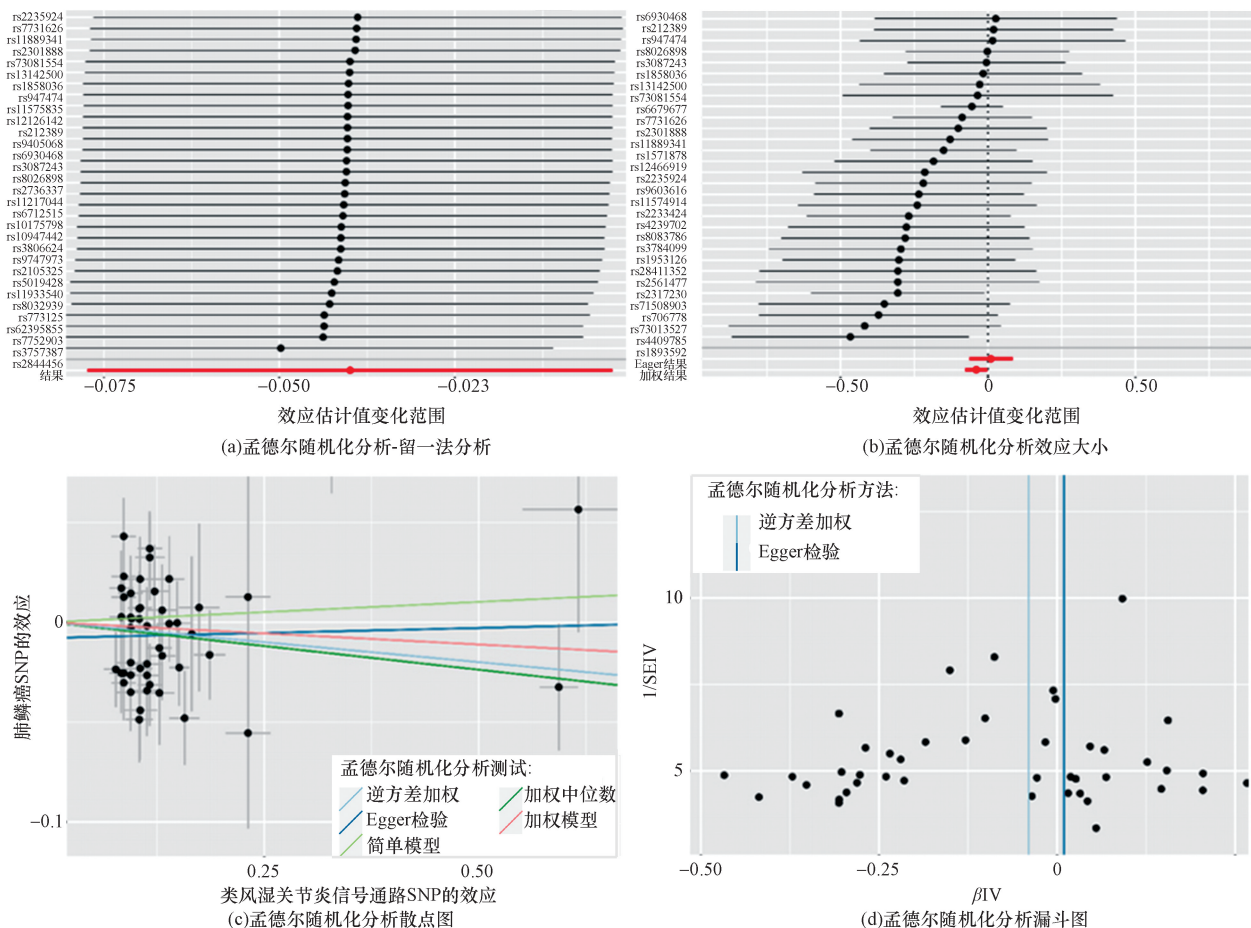


图4 类风湿关节炎信号通路与肺鳞癌孟德尔随机化分析

Fig. 4 Mendelian randomization analysis of lung squamous cell carcinoma

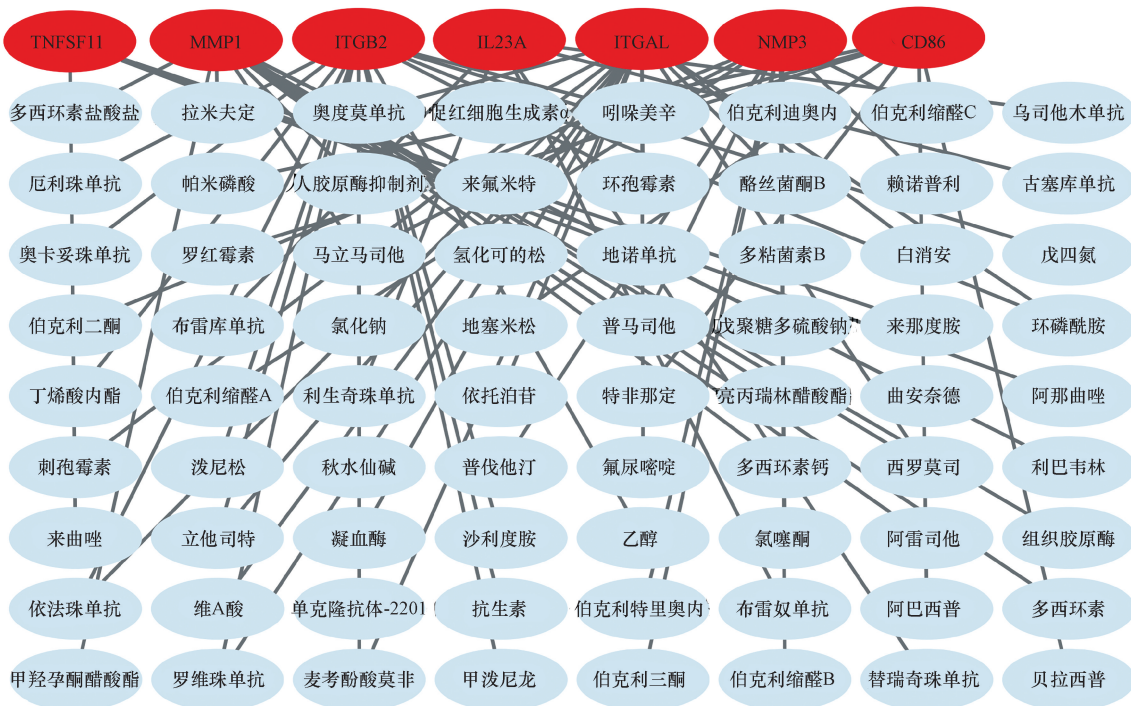


图5 基因-药物调控网络图

Fig. 5 Gene-drug regulatory network diagram

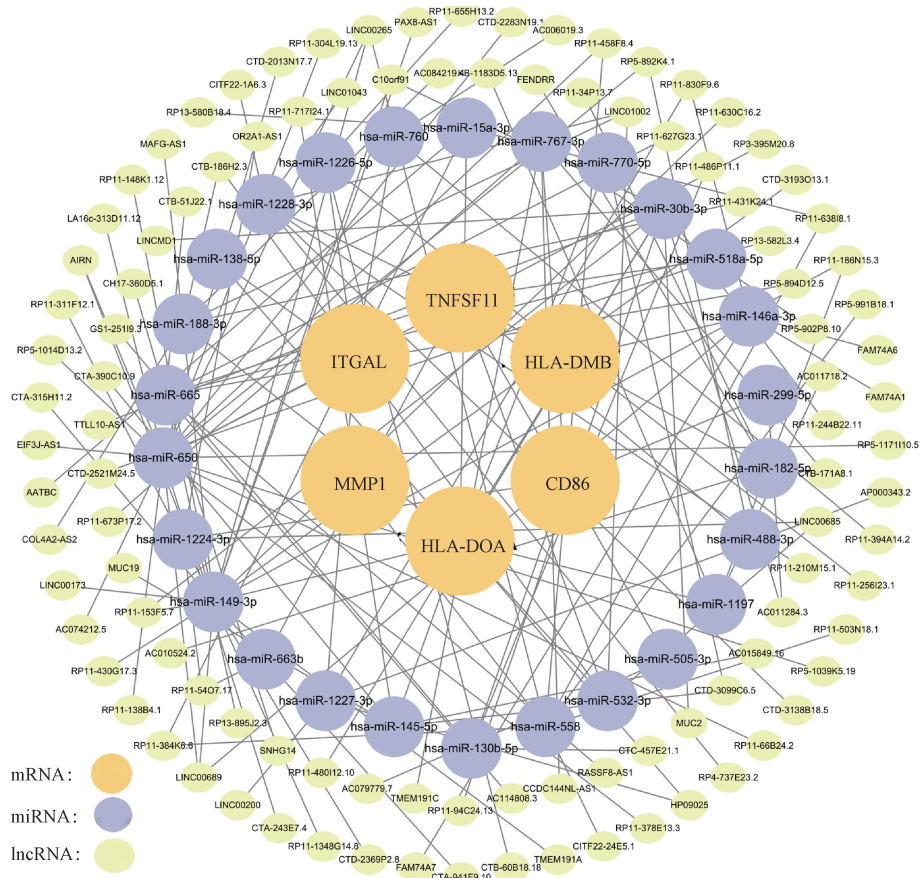


图6 ceRNA 调控网络图

Fig. 6 ceRNA regulatory network analysis

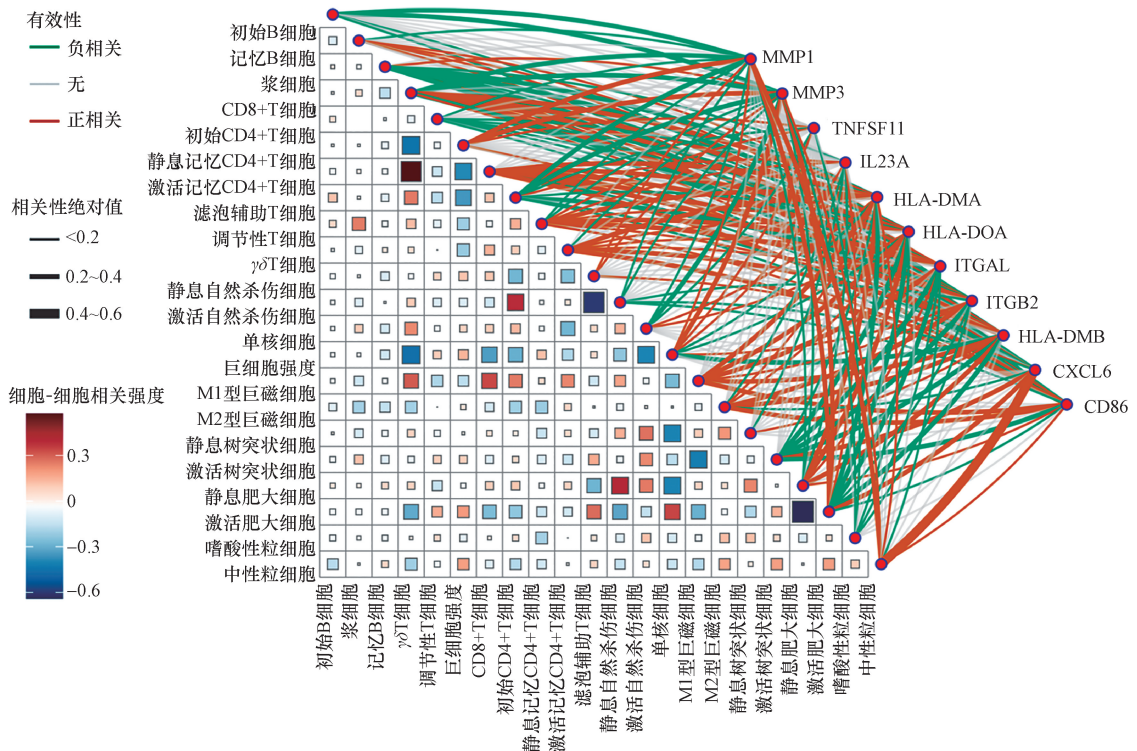
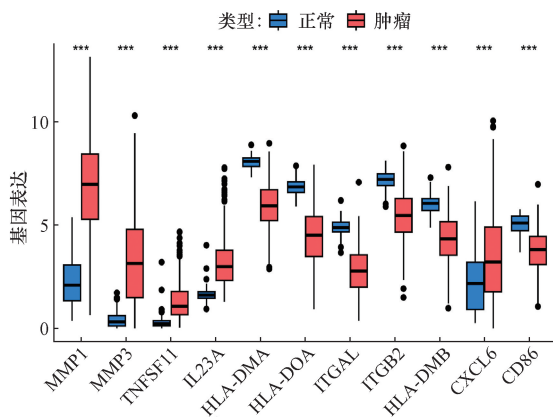


图7 免疫细胞浸润相关性分析

Fig. 7 Correlation analysis of immune cell infiltration

## 1.8 验证分析

根据筛选出 11 个类风湿关节炎信号通路基因在 TCGA 数据库肺鳞癌中的基因表达值,并将 TCGA 中肺鳞癌数据分为肺鳞癌组和正常组进行 T 检验,利用 Rstudio 软件绘制出箱线图,具体如图 8 所示。



\* 表示  $P < 0.001$ , \*\* 表示  $P < 0.01$ , \*\*\* 表示  $P < 0.05$

图 8 验证组差异分析

Fig. 8 Validation group difference analysis

## 2 结果

### 2.1 差异基因分析结果

通过 GEO 数据库中的工具 GEO2R 对类风湿关节炎芯片数据 (GSE1919) 进行筛选,以  $P < 0.05$ ,  $\log_2 FC > 1$  为筛选标准,进行差异基因的筛选,一共获得类风湿关节炎的 389 个差异基因。以同样筛选标准,对 TCGA 数据库中肺鳞癌表达数据谱进行筛选得到了 7 200 个差异基因。随后,通过取共表达基因获取了类风湿关节炎和肺鳞共表达基因 188 个。

### 2.2 功能富集分析结果

对 188 个类风湿关节炎和肺鳞癌共表达差异基因,利用 Rstudio 软件进行了功能富集分析。GO 功能富集结果显示,共表达差异基因在生物过程上主要富集于细胞黏附的正向调节、细胞活化的正向调节、对皮质类固醇的反应等;在细胞成分上主要富集于质膜外侧、含胶原蛋白的细胞外基质、褶皱膜等;在分子功能上主要富集于趋化因子活性、趋化因子受体结合、细胞因子受体活性等。在 KEGG 功能富集结果中,发现差异基因主要参与类风湿关节炎信号通路等,该通路主要包括了 11 个共表达基因 MMP1、MMP3、TNFSF11、IL23A、HLA-DMA、HLA-DOA、ITGAL、ITGB2、HLA-DMB、CXCL6、CD86。

### 2.3 孟德尔随机化分析结果

在 EUopenGWAS 数据库中,与肺鳞癌相关的工具变量共计 59 个。经过排除连续不平衡和删除不

相容等位基因后,最终选取了 49 个与肺鳞癌相关的工具变量进行分析。研究使用了 Rstudio 软件中的“TwoSampleMR”包进行了 5 种 MR 分析方法。结果显示: Egger 检验 ( $P = 0.7908$ )、加权中位数 ( $P = 0.1123$ )、逆方差加权 ( $P = 0.0363$ )、简单模型 ( $P = 0.7599$ ) 和加权模型 ( $P = 0.4893$ )。根据逆方差加权法的  $P < 0.05$ ,得出阳性结果,并认为类风湿关节炎通路和肺鳞癌存在因果关系。MR 分析显示显著异质性 (IVW  $P = 0.0258$ ; MR-Egger  $P = 0.0195$ )。水平多效性检验使用 Egger 截断法,  $P = 0.1299$ ,说明工具变量影响结局的途径除了暴露外并不显著。留一法敏感性分析结果表明稳定。

### 2.4 基因-药物网络分析结果

将获取的 11 个类风湿关节炎通路基因输入 <https://dgidb.genome.wustl.edu/> 得到药物文件,通过 Perl 软件得到基因-药物调控网络文件。分别获取了基因 MMP1、MMP3、TNFSF11、IL23A、ITGB2、IL23A、ITGB2、CD86 对应的靶向药物。

### 2.5 ceRNA 网络构建

利用 miRanda 数据库, miRDB 数据库, miRWalk 数据库, TargetScan 数据库得到 miRNA 相关数据,通过 Perl 预测通路基因结合的 miRNA,通过 spongeScan 数据库得到 lncRNA 数据,通过 perl 构建 miRNA 结合 lncRNA,构建 ceRNA 网络。其中与 11 个类风湿关节炎通路结合的 mRNA 有 58 个,与 mRNA 结合的 lncRNA 一共有 124 个。最终利用 Cytoscape 软件绘制出 ceRNA 调控网络。

### 2.6 免疫浸润分析

为了进一步证实 11 个基因表达与免疫微环境的相关性,使用 CIBERSORT 算法分析了肿瘤浸润免疫亚群的比例,并构建了 22 种 LSCC 样本的免疫细胞图谱 (图 7),免疫细胞如中性粒细胞、静息肥大细胞、激活肥大细胞等,图 7 中显示通路基因 CXCL6 与免疫细胞 Mast cells resting 存在正相关,且由线条宽度可以看出二者相关性最大。

### 2.7 验证分析

根据 TCGA 数据集将肺鳞癌临床样本数据分为两组:正常组和肺鳞癌组。通过观察这 11 个基因在两组中的表达情况,发现这 11 个基因在正常组和肺鳞癌中的表达均有显著差异。

## 3 讨论

肺癌是全球癌症相关死亡的主要原因。早期发现肺癌对于提高治疗成功率和患者生存率至关重要。然而,目前缺乏有效的早期生物标志物,导致许多肺鳞癌患者在确诊时已处于中晚期<sup>[6-7]</sup>。

2020年,全球新发肺癌病例约220.7万,死亡病例约179.6万,分别占有恶性肿瘤新发和死亡病例的11.4%和18.0%<sup>[8]</sup>。肺鳞癌约占所有非小细胞肺癌的30%,其发病与吸烟密切相关,且诊断具有挑战性。本研究旨在探讨类风湿关节炎相关信号通路在肺鳞癌中的潜在作用,研究发现,RA与肺鳞癌共有的差异基因主要富集在RA相关的信号通路中。通过孟德尔随机化分析,发现RA信号通路在肺鳞癌之间存在显著的因果关系。本研究重点探析RA信号通路中的11个基因,包括MMP1、TNFSF11、IL23A、HLA-DMA、ITGB2和CXCL6等。基质金属蛋白酶(MMPs)家族成员MMP1和MMP3在肺鳞癌的发展中扮演着关键角色。MMP1能够降解细胞外基质(ECM),促进肿瘤细胞的侵袭和转移。MMP3也参与了肿瘤的侵袭和转移过程,并与肿瘤预后密切相关<sup>[9]</sup>。此外,MEK1/2抑制剂Selumetinib能够抑制含有TRA2B-DNAH5融合基因的肺鳞癌的恶性进展<sup>[10]</sup>。MMP1在多种癌症中的异常高表达与不良预后密切相关<sup>[11-12]</sup>。研究表明,ETV4可以激活MMP基因的表达,而MMPs是癌症进展的关键介质<sup>[13-15]</sup>。MMP1是ETV4的关键下游靶点,敲除MMP1显著抑制了ETV4诱导的细胞增殖和迁移,表明MMP1在ETV4致瘤活性中的重要性<sup>[14]</sup>。TNFSF11(RANKL)是一种II型跨膜蛋白,其表达与肺癌患者的不良预后相关<sup>[16-17]</sup>。RANKL/RANK通路的激活通过依赖于线粒体呼吸的机制调节肺癌干细胞样细胞的扩张<sup>[18]</sup>。TNFSF11通过与RANK结合激活NF- $\kappa$ B信号通路,促进肿瘤进展,并参与肿瘤相关炎症反应和骨破坏过程。这些过程在肺鳞癌的发展中起着重要作用<sup>[19]</sup>。HLA-DMA在抗原呈递过程中起关键作用,能够帮助调整和优化抗原肽与MHC II类分子的结合,影响T细胞对抗原的识别和免疫反应的激活<sup>[20]</sup>。HLA-DMA在癌症RNAseq表达谱中的富集涉及抗原加工和呈递途径的激活<sup>[21]</sup>。作为一种肽处理器,HLA-DMA催化经典MHCII蛋白上的肽转化,并保护空的MHCII类分子在有效呈现蛋白抗原时免受功能失活,参与了癌症进展和耐药性<sup>[22-23]</sup>。IL-23通过与肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和调节性T细胞(Treg cells)的相互作用,促进肿瘤的发生和发展。IL-23通过稳定效应Treg细胞的程序,增强免疫抑制,从而降低抗肿瘤免疫反应<sup>[24]</sup>。研究发现,IL-23在NSCLC中的表达可受到化疗药物和表观遗传学治疗的动态调控,可诱导NSCLC细胞系增殖<sup>[25]</sup>。ITGB2(CD18)是整合素的亚基之一,具有促进白细胞黏附和渗出功能<sup>[26]</sup>。ITGB2的表达与肺鳞癌的临床特征相关,其

表达降低与患者较短的总生存时间相关联<sup>[27]</sup>。ITGB2可以通过调节癌相关成纤维细胞间接促进口腔鳞状细胞癌的增殖<sup>[28]</sup>,并介导yap诱导的乳腺癌细胞跨内皮侵袭<sup>[29]</sup>。过表达ITGB2可以提高其表达水平在H1792细胞中,ITGB2可以降低N-cadherin、Vimentin、Slug、Snail和Twist的表达水平,说明ITGB2可以通过抑制EMT途径影响非小细胞肺癌细胞的生长<sup>[30]</sup>。类风湿关节炎与多种炎症介质有关,这些介质的水平变化与疾病的严重程度密切相关。RA的发病机制涉及多种信号转导通路,包括JAK/STAT、NF- $\kappa$ B、MAPK等<sup>[31]</sup>。RA患者的免疫细胞浸润模式与健康人群不同,特别是单核细胞和T细胞的浸润水平增加,这可能与RA的炎症过程有关<sup>[32]</sup>。一些观察性研究表明RA可能与肺癌风险有关,但这种关联并不一致。在涉及183888名患者的11项队列研究的荟萃分析中,观察到RA患者发生肺癌的风险增加<sup>[33]</sup>。

## 4 结论

当前,类风湿关节炎与肺鳞癌之间的关系研究面临诸多挑战,包括复杂性、多样性和因果关系的确立等。这些难点使得在探索两者之间的潜在联系时,需要采用更为精细和多层次的方法。通过整合基因表达分析、功能富集分析和孟德尔随机化等多种生物信息学工具,从不同角度深入探讨了这一关系。具体来说,分析了类风湿关节炎相关的信号通路,发现其活性变化可能与肺鳞癌的发病风险密切相关。通过对基因表达数据的综合分析,验证了这些通路在肺鳞癌中的重要作用,尤其是在调节肿瘤微环境和细胞增殖方面。研究结果表明,类风湿关节炎的信号通路活性增加可能有助于降低肺鳞癌的发病风险。这一发现不仅为理解肺鳞癌的发生机制提供了新的视角,也为临床提供了潜在的治疗策略。具体而言,调节或抑制类风湿关节炎相关通路,可能为肺鳞癌的防治提供新的方向。研究结果类风湿关节炎与肺鳞癌之间的关系提供了新的理论基础,揭示了疾病间的复杂交互作用,也为个性化医学的发展奠定了基础。未来的研究可进一步探讨这些通路的具体机制,以期临床应用提供更多实证支持。

## 参 考 文 献

- [1] Smolen JS, Aletaha D, Barton A, et al. Rheumatoid arthritis [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2018, 8(4): 18001.
- [2] Zappa C, Mousa S A. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances [J]. *Translational Lung Cancer Research*, 2016, 5(3): 288-300.
- [3] 林芳蕊, 申俊敏, 侯森森, 等. 基于生物信息学方法分析

- GABRD 基因在结肠癌中的表达及预后情况[J]. 科学技术与工程, 2023, 23(20): 8596-8607.
- Lin Fangrui, Shen Junmin, Hou Sensen, et al. The expression and prognosis of GABRD gene in colon cancer based on bioinformatics method[J]. Science Technology and Engineering, 2023, 23(20): 8596-8607.
- [4] Raaschou P, Simard J F, Holmqvist M, et al. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden[J]. British Medical Journal, 2013, 346(7905): 13.
- [5] Evans D M, Davey S G. Mendelian randomization: new applications in the coming age of hypothesis-free causality[J]. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2015, 16: 327-350.
- [6] Li B, Chang J, Chu Y, et al. Membrane proteomic analysis comparing squamous cell lung cancer tissue and tumour-adjacent normal tissue[J]. Cancer Letters, 2012, 319(1): 118-124.
- [7] Lau S C M, Pan Y, Velcheti V, et al. Squamous cell lung cancer: current landscape and future therapeutic options[J]. Cancer Cell, 2022, 40(11): 1279-1293.
- [8] 秦娜, 马红霞, 靳光付, 等. 肺癌流行病学研究年度进展 2022 [J]. 中华医学杂志, 2023, 103(14): 1068-1073.
- Qin Na, Ma Hongxia, Jin Guangfu, et al. Annual progress in epidemiological research of lung cancer 2022 [J]. Chinese Medical Journal, 2023, 103(14): 1068-1073.
- [9] 李萌, 王森舟. 基质金属蛋白酶家族在恶性肿瘤中的相关表达及其临床特征[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4355-4360.
- Li Meng, Wang Miaozhou. Expression and clinical characteristics of matrix metalloproteinases in malignant tumors [J]. Advances in Clinical Medicine, 2022, 12(5): 4355-4360.
- [10] 刘传, 李琦. 肺鳞状细胞癌靶向治疗研究进展[J]. 肿瘤, 2024, 44(1): 25-33.
- Liu Chuan, Li Qi. Research progress in targeted therapy for pulmonary squamous cell carcinoma[J]. Oncology, 2024, 44(1): 25-33.
- [11] Ozden F, Saygin C, Uzunaslan D, et al. Expression of MMP-1, MMP-9 and TIMP-2 in prostate carcinoma and their influence on prognosis and survival[J]. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, 2013, 139(8): 1373-1382.
- [12] Cai Q W, Li J, Li X Q, et al. Expression of STAT3, MMP-1 and TIMP-1 in gastric cancer and correlation with pathological features [J]. Molecular Medicine Reports, 2012, 5(6): 1438-1442.
- [13] Dumortier M, Ladam F, Damour I, et al. ETV4 transcription factor and MMP13 metalloprotease are interplaying actors of breast tumorigenesis[J]. Breast Cancer Research, 2018, 20(1): 73.
- [14] Kim E, Kim D, Lee J S, et al. Capicua suppresses hepatocellular carcinoma progression by controlling the ETV4-MMP1 axis [J]. Hepatology, 2018, 67(6): 2287-2301.
- [15] Fung T M, Ng K Y, Tong M, et al. Neuropilin-2 promotes tumorigenicity and metastasis in oesophageal squamous cell carcinoma through ERK-MAPK-ETV4-MMP-E-cadherin deregulation[J]. Journal of Pathology, 2016, 239(3): 309-319.
- [16] Nakashima T, Hayashi M, Takayanagi H. New insights into osteoclastogenic signaling mechanisms [J]. Trends in Endocrinology and Metabolism, 2012, 23(11): 582-590.
- [17] Okamoto K, Nakashima T, Shinohara M, et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems[J]. Physiology Reviews, 2017, 97(4): 1295-1349.
- [18] Ono T, Hayashi M, Sasaki F, et al. RANKL biology: bone metabolism, the immune system, and beyond[J]. Inflammation and Regeneration, 2020, 40: s41232.
- [19] Li Z, Lu W, Yin F, et al. Overexpression of TNFSF11 reduces GPX4 levels and increases sensitivity to ferroptosis inducers in lung adenocarcinoma [J]. Journal of Translational Medicine, 2024, 22: 340.
- [20] Wang H, Wang Q. HLA and immune of lung cancer[J]. Chinese Journal of Lung Cancer, 2010, 13(2): 149-153.
- [21] Hang X, Li D, Wang J, et al. Prognostic significance of microsatellite instability-associated pathways and genes in gastric cancer [J]. International Journal of Molecular Medicine, 2018, 42(1): 149-160.
- [22] Alvaro-Benito M, Morrison E, Wieczorek M, et al. Human leukocyte Antigen-DM polymorphisms in autoimmune diseases [J]. Open Biology, 2016, 6(8): 160165.
- [23] Kobayashi S, Yamada-Okabe H, Suzuki M, et al. LGR5-positive colon cancer stem cells interconvert with drug-resistant LGR5-negative cells and are capable of tumor reconstitution[J]. Stem Cells, 2012, 30(12): 2631-2644.
- [24] Wertheimer T, Zwicky P, Rindlisbacher L, et al. IL-23 stabilizes an effector Treg cell program in the tumor microenvironment [J]. Nature Immunology, 2024, 25: 512-524.
- [25] Baird A M, Leonard J, Naicker K M, et al. IL-23 is pro-proliferative, epigenetically regulated and modulated by chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. Lung Cancer, 2013, 79(1): 83-90.
- [26] Tan S M. The leucocyte beta2 (CD18) integrins: the structure, functional regulation and signalling properties[J]. Bioscience Reports, 2012, 32: 241-269.
- [27] Zu L, He J, Zhou N, et al. The profile and clinical significance of ITGB2 expression in non-small-cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 11(21): 6421.
- [28] Zhang X, Dong Y, Zhao M, et al. ITGB2-mediated metabolic switch in CAFs promotes OSCC proliferation by oxidation of NADH in mitochondrial oxidative phosphorylation system [J]. Theranostics, 2020, 10: 12044-12059.
- [29] Liu H, Dai X, Cao X, et al. PRDM4 mediates YAP-induced cell invasion by activating leukocyte-specific integrin beta2 expression [J]. EMBO Reports, 2018, 19: e45180.
- [30] Zu L, He J, Zhou N, et al. The profile and clinical significance of ITGB2 expression in non-small-cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Medicine, 2022, 11(21): 6421.

- [31] 雷海桃, 田雪梅, 金芳全. 细胞因子信号转导抑制因子与类风湿关节炎的相关性研究进展[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2022, 42(7): 945-951.  
Lei Haitao, Tian Xuemei, Jin Fangquan. Research progress on the correlation between cytokine signal transduction inhibitor and rheumatoid arthritis [J]. Journal of Shanghai Jiao Tong University (Medical Science), 2022, 42(7): 945-951.
- [32] 范以东, 秦刚, 何凯毅, 等. 类风湿性关节炎中免疫相关基因表达及免疫细胞的双样本孟德尔随机化分析[J]. 中国组织工程研究, 2024, 28(27): 4312-4318.  
Fan Yidong, Qin Gang, He Kaiyi, et al. Two-sample mendelian randomization analysis of immune-related gene expression and immune cells in rheumatoid arthritis[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2024, 28(27): 4312-4318.
- [33] Wu X, Peng H, Wen Y, et al. Rheumatoid arthritis and risk of lung cancer: meta-analysis and Mendelian randomization study [J]. Seminars in Arthritis and Rheumatism, 2021, 51(3): 565-575.