

虞家恒,褚云起,洪超金,等. 程序性死亡基因组结合 TCGA 数据库筛选 CD19 和 CD79A 作为肺腺癌微环境重塑和预后因子的初步研究 [J]. 中国比较医学杂志, 2026, 36(6): 51-68.

Yu JH, Chu YQ, Hong CJ, et al. Preliminary study on selection of CD19 and CD79A as factors for lung adenocarcinoma microenvironment remodeling and prognosis using the programmed cell death genome in combination with The Cancer Genome Atlas database [J]. Chin J Comp Med, 2026, 36(6): 51-68.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2026.06.006

程序性死亡基因组结合 TCGA 数据库筛选 CD19 和 CD79A 作为肺腺癌微环境重塑和预后因子的初步研究

虞家恒^{1,3}, 褚云起^{1,3}, 洪超金^{1,3}, 林幸子^{1,3}, 徐圣霞^{2,3}, 刘月环^{3*}

(1.杭州医学院临床医学院,杭州 310053;2.杭州医学院医学影像学院,杭州 310053;
3.杭州医学院,浙江省实验动物中心,杭州 310013)

【摘要】 目的 肺腺癌 (LUAD) 预后不佳,本研究旨在筛选与肿瘤微环境 (TME) 和程序性细胞死亡 (PCD) 相关的核心预后基因,为 LUAD 提供新的预后标志物和治疗靶点,并验证其跨物种保守性。**方法** 基于 TCGA 数据库 LUAD 和正常肺组织 RNA-seq 数据,利用 ESTIMATE 算法评估 TME 并筛选差异表达基因 (DEGs)。对 DEGs 进行功能富集 (GO/KEGG)、蛋白质互作 (PPI) 网络和单变量 COX 回归分析。联合 PPI 网络、单变量 COX 回归与 PCD 基因组进行交叉筛选,以确定核心预后基因。通过生存分析、基因组富集 (GSEA) 和免疫浸润 (CIBERSORT) 分析验证其预后价值和 TME 关联。**结果** 高免疫/ESTIMATE 评分与患者生存期延长显著相关。筛选出的共享 DEGs 主要富集于免疫相关通路。交叉分析确定 CD19 和 CD79A 为与 PCD 相关的核心预后基因。临床特征分析显示,CD19 和 CD79A 在 LUAD 肿瘤组织中的表达显著高于正常肺组织,但其表达水平随 TNM 分期进展而显著下降,与晚期分期、远处转移及不良预后密切相关。生存分析表明,CD19/CD79A 高表达的 LUAD 患者总生存期显著长于低表达患者。动物模型验证了 CD19/CD79A 在肿瘤进展中的跨物种保守作用。GSEA 分析表明,CD19/CD79A 高表达组显著富集于免疫激活通路 (如异体移植排斥、补体反应),而低表达组则富集于代谢 (糖酵解、氧化磷酸化) 及促癌通路。免疫浸润 (CIBERSORT) 分析进一步证实其表达水平与 TME 免疫活性呈显著正相关。**结论** CD19 和 CD79A 在 LUAD 肿瘤组织中表达升高,但其表达水平随疾病进展而降低。高表达 CD19/CD79A 与良好预后及免疫激活的 TME 密切相关,而低表达则提示不良预后并与免疫抑制/促癌状态相关。CD19 和 CD79A 是 PCD 相关基因,可作为 LUAD 潜在的保护性预后生物标志物和免疫治疗靶点,为理解 LUAD 免疫机制及开发 B 细胞靶向治疗策略提供依据。

【关键词】 肺腺癌;肿瘤微环境;程序性细胞死亡;CD19;CD79A;预后标志物

【中图分类号】 R734.2; TP399; R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2026) 06-0051-18

【基金项目】 浙江省大学生创新训练计划项目 (S202513023001)。

【作者简介】 虞家恒 (2003—),男,本科,研究方向:实验动物模型标准化与中医药科学化基础。E-mail:1290090906@qq.com

【通信作者】 刘月环 (1974—),女,博士,教授,研究方向:实验动物模型标准化与中医药科学化基础。

E-mail:215193122@qq.com

Preliminary study on selection of CD19 and CD79A as factors for lung adenocarcinoma microenvironment remodeling and prognosis using the programmed cell death genome in combination with The Cancer Genome Atlas database

YU Jiaheng^{1,3}, CHU Yunqi^{1,3}, HONG Chaojin^{1,3}, LIN Xingzi^{1,3}, XU Shengxia^{2,3}, LIU Yuehuan^{3*}

(1. School of Clinical Medicine, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310053, China. 2. School of Medical Imaging, Hangzhou Medical College, Hangzhou 310053. 3. Hangzhou Medical College, Zhejiang Center of Laboratory animals, Hangzhou 310013)

【Abstract】 Objective Lung adenocarcinoma (LUAD) has a poor prognosis. This study aimed to screen core genes associated with the tumor microenvironment (TME) and programmed cell death (PCD) to provide new prognostic markers and therapeutic targets for LUAD, and to validate their cross-species conservation. **Methods** Based on RNA-seq data for LUAD and normal lung tissue in The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, we assessed the TME and screened for differentially expressed genes (DEGs) using the ESTIMATE algorithm. Functional enrichment analysis (Gene Ontology/Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes), protein-protein interaction (PPI) networks, and univariate Cox regression analysis were performed on the DEGs. Cross-screening combining PPI networks, univariate Cox regression, and the PCD genome was employed to identify core prognostic genes, and their prognostic value and TME association were validated by survival analysis, gene set enrichment analysis (GSEA), and immune infiltration (CIBERSORT) analysis. **Results** High immune/ESTIMATE scores were significantly associated with prolonged patient survival. The selected shared DEGs were primarily enriched in immune-related pathways. Cross-analysis identified CD19 and CD79A as core prognostic genes associated with PCD. Clinical-feature analysis showed that CD19 and CD79A expression were significantly higher in LUAD tumors than in normal lung tissues, but their expression levels decreased significantly with advancing TNM staging, closely associated with advanced staging, distant metastasis, and poor prognosis. Patients with high CD19/CD79A expression had significantly longer overall survival than those with low expression. Animal-model validation confirmed the cross-species conserved role of CD19/CD79A in tumor progression. GSEA indicated that the high-CD19/CD79A expression group was significantly enriched in immune activation pathways (e.g., allograft rejection, complement response), while the low-expression group was enriched in metabolic (glycolysis, oxidative phosphorylation) and oncogenic pathways. CIBERSORT analysis confirmed that their expression levels were significantly positively correlated with TME immune activity. **Conclusions** CD19 and CD79A are overexpressed in LUAD tumor tissues, but their expression levels decrease with disease progression. High expression of CD19/CD79A is closely associated with a favorable prognosis and immune-activated TME, while low expression suggests a poor prognosis and immune suppression/oncogenic states. As genes associated with PCD, CD19/CD79A may serve as potential protective prognostic biomarkers and immunotherapeutic targets in LUAD, thereby providing a basis for understanding the immune mechanisms of LUAD and guiding the development of B cell-targeted therapeutic strategies.

【Keywords】 lung adenocarcinoma; tumor microenvironment; programmed cell death; CD19; CD79A; prognostic markers

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

临床数据显示,肺腺癌(lung adenocarcinoma, LUAD)约占所有肺癌病例的40%,发病率逐年上升^[1,2]。尽管在早期诊断、药物治疗、化疗、放疗等方面取得了显著进展,但5年总体生存期(overall survival, OS)仍低于23%^[3]。对于部分不能手术的癌症患者仍要进行化疗,然而化疗效果

受药物不良反应、肿瘤高度异质性、耐药性等制约^[4]。因此亟需探索新的治疗路径和预测生物标志物。

近年来,程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)机制的持续揭示深化了对其在肿瘤发生发展中作用机制的理解^[5],诱导肿瘤细胞发

生 PCD 已成为抗肿瘤治疗的重要靶向策略。肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 在肿瘤增殖、进展、转移及治疗中发挥核心调控功能,研究发现其中的肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞及各类信号分子等^[6,7]免疫情况与 PCD 基因组之间具有相关性,可以调节抗肿瘤免疫^[8,9],但关于 PCD 基因组或基因与 LUAD 关系的研究仍存在空白,据其功能而言极大可能为 LUAD 靶点研究提供新方向。本研究基于癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 中的 LUAD 样本数据进行生存分析,利用 ESTIMATE 算法评估 TME,并筛选差异表达基因 (differentially expressed genes, DEGs)。随后,对 DEGs 进行了功能富集分析 (GO/KEGG) 和蛋白质互作 (protein-protein interaction, PPI) 网络分析;通过联合单变量 COX 回归与 PCD 基因组进行交叉筛选,从基因组学、转录组学、蛋白质组学和免疫学 4 个层面多组学整合分析验证关键基因功能,筛选出 CD19 和 CD79A 作为核心预后基因。

在 LUAD 中,CD19 和 CD79A 的表达被证实与免疫预后显著相关^[10],可能是 LUAD 预后的重要指标^[11]。前者对 TME 中 B 细胞存活和功能产生关键影响,在 LUAD 的不同发展阶段,CD19⁺ B 细胞亚群呈现动态变化,与 LUAD 细胞的 PCD 过程产生关联,可能影响肿瘤的免疫逃逸和进展^[12]。研究指出,后者在 LUAD 细胞中表达显著降低,这情况也被发现与 LUAD 患者肿瘤分期高、淋巴结转移风险增加以及总生存期差异显著相关^[13]。本研究通过系统检索梳理有关动物实验的中英文文献,借助动物模型阐明两者在 LUAD 领域的跨物种保守性,获得 CD19、CD79A 在 LUAD 中的作用及干预策略的证据表 (表 1)。基于临床研究成果与动物实验的结果,进一步分析这两个标志物的保守性与功能,为后续阐明发病机制及临床应用提供关键的理论与数据支撑。

1 材料和方法

1.1 生物信息数据的获取

此研究为回顾性分析,LUAD 组织和正常肺组织的高通量基因表达数据提取自 TCGA Data Portal (<https://tcga-data.nci.nih.gov/tcga>)。这些来自 Illumina HiSeqRNASeqplatform 的 RNA-seq

数据 (HTSeq-count) 包括 513 个 LUAD 样本和 54 个邻近的非癌症样本,这些数据来自公开的基因组数据公共平台 (GDC) 数据门户网站 (<https://portal.gdc.cancer.gov/>)。

1.2 样本的纳入与排除标准

纳入标准:①样本需提供来源于 LUAD 癌组织的全基因组表达谱 (RNA-Seq) 数据。②样本需具备与之相关联的、包含明确随访时长及生存状态信息的临床随访资料。③患者须为单一原发 LUAD 病例。排除标准:①临床随访信息 (关键指标:随访时间、生存状态) 缺失的样本。②存在临床资料但无法匹配到相应 RNA-Seq 数据的样本。③总随访时间 < 30 d 的样本 (此排除旨在消除可能由非肺腺癌相关原因导致的早期死亡事件对生存分析结果的潜在影响)。

1.3 免疫评分、基质评分和 ESTIMATE 评分的生成

ESTIMATE 算法是通过 R 语言 4.4.2 版加载的 ESTIMATE 软件包来估算每个样本 TME 中免疫-基质成分的比值,并以免疫评分 (Immune score)、基质评分 (Stromal score) 和 ESTIMATE 评分 (ESTIMATE score) 3 种评分的形式表现出来,上述 3 种评分分别与免疫比值、基质比值和两者之和呈正相关。

1.4 生存分析

运用 R 语言中的 survival 与 survminer 软件包,对 513 例肿瘤患者的样本开展生存分析研究。通过 Kaplan-Meier 法构建生存曲线,并采用对数秩检验进行统计学差异评估, $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

1.5 免疫评分和基质评分高分组和低分组之间 DEGs 的生成

为识别 DEGs,本研究基于 497 个肿瘤样本的免疫评分和基质评分,应用 R 软件计算以中位数为阈值将其分为高分组和低分组。随后,采用 limma 软件包进行差异表达分析,筛选出 $|\log_2 FC| > 1$ 且 $FDR < 0.05$ 的基因为显著 DEGs。最后,利用 pheatmap 软件包绘制热图进行可视化。

1.6 富集分析

本研究采用 GO 及 KEGG 通路富集方法,在 R 语言环境中借助 clusterProfiler、enrichplot 与

ggplot2 软件包,对鉴定得到的 535 个 DEGs 进行了系统的功能富集分析。所有结果均以 $P < 0.05$ 为条件进行筛选。

1.7 实验动物模型的选择与跨物种评价

1.7.1 文献检索

检索中英文数据库检索 PubMed、Web of Science、知网、维普、万方、中国生物医学文献数据库建库至 2025 年 8 月关于人和动物通过 CD19 和 CD79A 影响 LUAD 的研究进展。CD19 及其主要检索词:抗原 + CD19、B 细胞抗原 CD19; Antigens + CD19、B Cell Antigen CD19、CD19 Antigen、CD19 Antigens。CD79A 及其主要检索词:CD79 抗原、CD79a 抗原、免疫球蛋白相关 α 蛋、IgM 型 α 组分;CD79 Antigens、CD79A antigen (immunoglobulin-associated alpha) protein; human、Ig-alpha protein; human、immunoglobulin-associated alpha protein; human、mb-1 protein; human、CD79A antigen (immunoglobulin-associated alpha) protein; mouse、Ig alpha protein; mouse、Ly54 protein; mouse。LUAD 及其主要检索词:肺腺癌; Adenocarcinoma of Lung、Lung Adenocarcinomas、Lung Adenocarcinoma、Adenocarcinoma; Lung、Adenocarcinomas; Lung。本文采用主题词与自由词相结合的检索策略,全面检索主要的中英文数据库,不设置文献语言及地域限制。以 PubMed 数据库为例,本文通过分别以“adenocarcinoma of lung”[MeSH]、“Lung Adenocarcinoma”[Mesh]为主题词,CD79A 及其主要检索词、LUAD 检索词为自由词,使用主题词与自由词相结合的检索策略。

1.7.2 研究数据的纳入与排除标准

纳入标准:①研究类型实验性研究(动物模型实验、细胞实验)或观察性研究(临床队列、病例对照)。包含 CD19 或 CD79A 在 LUAD 中的机制、表达、预后或治疗价值的原始研究。②研究对象人或动物(小鼠)LUAD 模型。样本类型包括组织(肿瘤/癌旁)、外周血、细胞系(如 A549、PC-9 等)。③干预/暴露因素 CD19 或 CD79A 的基因表达蛋白水平、调控机制(如敲除/过表达)、靶向治疗(如 CAR-T、抗体药物)。④有无明确的结局指标基础理论(机制):凋亡抵抗、免疫调控(如 Breg/Treg 比例)、信号通路(如 PP2A、Syk/

STAT3)。临床病理:分期、转移、生存期(OS/PFS)、免疫细胞浸润(如 CD19⁺B 细胞)。预测模型:预后风险评分、免疫治疗响应(如 ICB 疗效)。⑤数据完整性需提供可提取的定量数据(如表达量、HR 值、生存率、细胞比例)或定性结论(如“显著相关”并注明 P 值)。排除标准:①非肺腺癌研究(如鳞癌、小细胞肺癌或其他肿瘤类型);②综述、会议摘要、个案报告、非中英文文献;③缺乏对照组或未明确实验分组(如仅描述 CD19/CD79A 表达但无对照分析);④数据重复发表或无法获取全文(如仅摘要可用)。

1.8 评分与临床分期的差异分析及显著性检验

本研究涉及的 LUAD 样本其临床病理特征数据来源于 TCGA 数据库。后续分析在 R 语言环境中完成,针对临床分期变量组别数量的差异,选用 Wilcoxon 秩和检验(两组比较)或 Kruskal-Wallis 秩和检验(多组比较)进行统计学显著性分析。

1.9 PPI 网络构建

Cytoscape 是一款开源工具,主要用于网络的可视化与分析,具备基础的网络布局与数据查询功能。本研究利用 STRING 数据库构建 PPI 网络,对 535 个 DEGs 所编码蛋白之间的潜在相互作用进行预测。筛选相互作用置信度得分 > 0.95 的蛋白质节点,并通过 Cytoscape 实现最终网络的可视化呈现。

1.10 COX 回归分析

本研究利用 R 语言环境,通过加载的 survival 软件包以用于单变量 COX 回归分析。输出在单变量 COX 中 $P < 0.005$ 的基因。

1.11 基因组富集分析

本研究从 Molecular Signatures Database (MSigDB) 获取了 Hallmark 基因集及 C7(免疫学基因集)v6.2 版本作为目标基因集,并基于 R 语言环境中的 enrichplot 软件包执行基因集富集分析(GSEA)。分析所使用的数据涵盖所有肿瘤样本的全转录组表达谱。最终,仅筛选出 NOM $P < 0.05$ 且 FDR $Q < 0.06$ 的基因集,认定为具有统计学显著性。

1.12 TICs 谱图

先通过 CIBERSORT 计算获取了所有肿瘤样本的 TICs 丰度谱。随后,以 $P < 0.05$ 为显著性标

准进行质量过滤,只有通过该标准的样本才被纳入后续分析。

2 结果

2.1 评分与 LUAD 患者的存活率相关性

分析表明,免疫评分、基质评分和 ESTIMATE 评分均与 LUAD 患者的生存期呈正相关。其中免疫评分高分组(蓝色)生存率显著优于低分组(红色)($P=0.011$),效应最为显著,基质评分高分组生存优势虽存在但较弱($P=0.029$),由两者综合而成的 ESTIMATE 评分高分组也显示出显著的生存获益($P=0.012$,图 1)。结果表明,对于 LUAD 患者 TME 中的免疫成分是最核心的预后预测指标。

2.2 评分与 LUAD 患者的临床病理分期相关性

为解析 LUADTME 中免疫细胞与基质细胞的浸润水平,利用 TCGA 队列的临床资料,对其与患者各项临床病理参数的联系进行了剖析(图 2)。结果显示:免疫评分在 TNM 各分期参数中均无显著差异;基质评分与 T 分类(图 2E, $P=0.04$)、M 分类(图 2H, $P=0.01$)呈负相关;ESTIMATE 评分随 TNM 分期进展而显著降低(图 2I, $P=0.03$)。上述结果表明,TME 中免疫-基质成分的比例与 LUAD 的局部浸润(T 分类)和远处转移(M 分类)密切相关,且随疾病整体进展而下降,但与淋巴结转移(N 分类)无显著关联($P>0.05$)。

2.3 免疫评分和基质评分共享的 DEGs 主要表现为免疫相关基因的富集

基于免疫评分和基质评分分组进行差异分

析,分别鉴定出两组特异性 DEGs。在按免疫评分划分的组别中,共识别到 1186 个 DEGs,其中上调基因 686 个、下调基因 500 个(图 3A);而在基质评分分组中,则筛选到 1054 个 DEGs,包括 591 个上调基因和 463 个下调基因(图 3B)。进一步通过 Venn 图分析提取两组共有的差异基因,最终得到 535 个与 TME 相关的共同 DEGs,包括 244 个上调基因和 291 个下调基因(图 3C、3D)。GO 富集分析结果表明,DEGs 与白细胞增殖和免疫反应-调节细胞表面受体信号通路等免疫相关的 GO 术语最为相关(图 3E)。KEGG 富集分析结果提示,趋化因子信号转导途径、细胞因子与其受体等相关基因显著富集(图 3F)。上述发现表明,DEGs 在功能上整体偏向于免疫调节过程,进一步说明免疫机制在 LUAD 的 TME 中具有重要作用。基于上述分析,LUAD 的 TME 的核心特征表现为免疫因子的主导作用,这提示应重点关注关键免疫基因如 CD19 和 CD79A 在 TME 中的特异性表达模式。

2.4 PPI 网络与单变量 COX 回归的交叉分析

基于 STRING 数据库中的相互作用数据,利用 Cytoscape 软件(美国国立综合医学研究, NIGMS)构建了一个包含 535 个基因的 PPI 网络(图 4A),并从中筛选出连接度最高的 45 个核心基因(图 4B)。结合 LUAD 患者生存数据的单变量 COX 回归分析(图 4C),将 PPI 核心节点、COX 前 50 关键预后因子与 PCD 基因组数据交叉验证,最终发现仅 CD19 和 CD79A 同时存在于 3 类分析中(图 4D)。

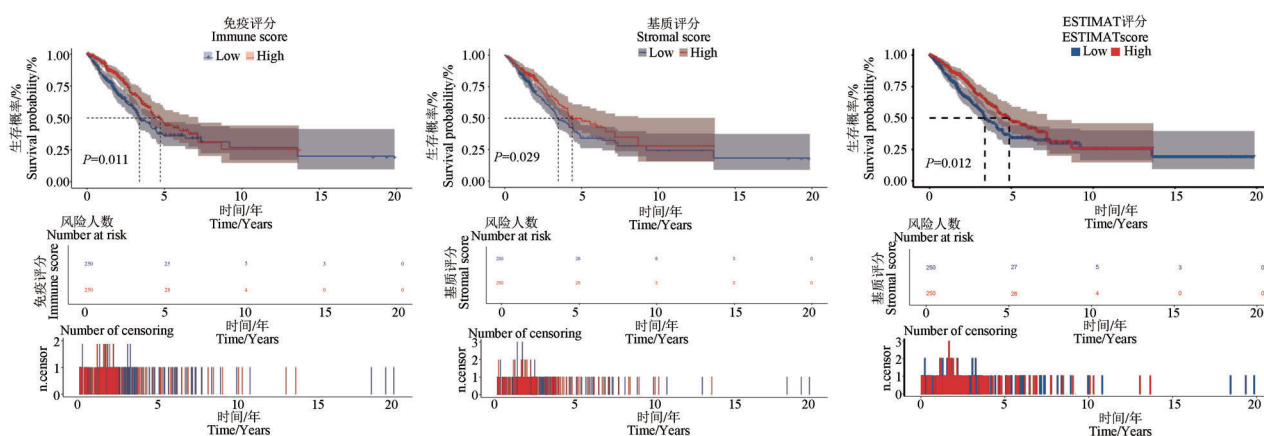
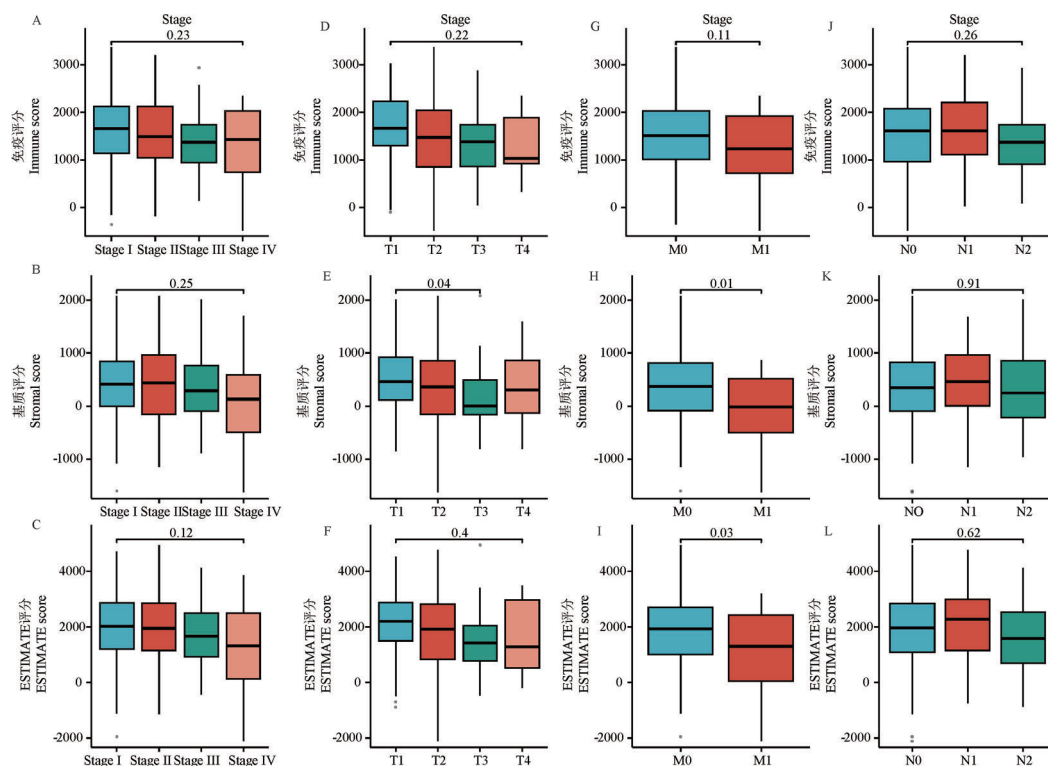


图 1 免疫、基质与 ESTIMATE 评分与 LUAD 患者存活率的相关性评分

Figure 1 Correlation between Immune, Stromal, and ESTIMATE scores and survival rates in LUAD patients



注: A~C: 免疫、基质和 ESTIMATE 评分在分期中的分布; D~F: 3 种评分在 T 分类中的分布; G~I: 3 种评分在 M 分类中的分布; J~L: 3 种评分在 N 分类中的分布。

图 2 免疫和基质评分与临床病理分期特征的相关性

Note. A~C, Distribution of Immune score, Stromal score, and ESTIMATE score in staging. D~F, Distribution of the three scores in T classification. G~I, Distribution of M classification scores. J~L, Distribution of scores in N classification.

Figure 2 Correlation between Immune, Stromal score, and clinical pathological staging characteristics

2.5 CD19 和 CD79A 表达与 LUAD 患者生存期及 TNMS 分期的相关性

生存分析结果显示, CD19 与 CD79A 高表达组的 LUAD 患者总体生存时间显著优于低表达组(图 5C、5J)。此外, 临床样本比较发现, CD19 和 CD79A 在肿瘤组织中的表达水平明显高于正常组织(图 5A、5H), 并且配对样本分析进一步验证了同一患者癌组织中这两个基因的表达均上调(图 5B、5I)。值得注意的是, 尽管在 LUAD 肿瘤组织中整体呈现高表达, CD19 和 CD79A 的表达水平却随着 TNM 分期的进展而显著下降(图 5D~5G, 5K~5N)。综合上述结果, CD19 和 CD79A 在 TME 中的高表达状态与 LUAD 患者的良好预后呈正相关, 但其表达水平在疾病进展过程中呈现下调趋势。

2.6 CD19 和 CD79A 可作为 TME 免疫状态调节的潜在标志物

鉴于 CD19 和 CD79A 水平与 LUAD 患者的存活率和 TNM 分期呈负相关, 分别对高表达组和

低表达组进行 GSEA, 并与 CD19 和 CD79A 的中位表达水平进行比较。CD19 和 CD79A 高表达组的基因主要富集于免疫相关活动(图 6A、6E)。CD19 和 CD79A 低表达组的基因则富集在代谢途径中(图 6B、6F)。富集分析结果表明, CD19 和 CD79A 的表达水平与免疫活性密切相关。在 MSigDB C7 集合定义的通路中, 高表达组显示出广泛的免疫基因组富集(图 6C、6G), 值得注意的是, 低表达组则缺乏有效的富集信号(图 6D、6H)。这些发现共同证实, CD19 和 CD79A 是预示 TME 免疫状态的重要潜在指标。

2.7 CD19 和 CD79A 与 TICs 比例的相关性

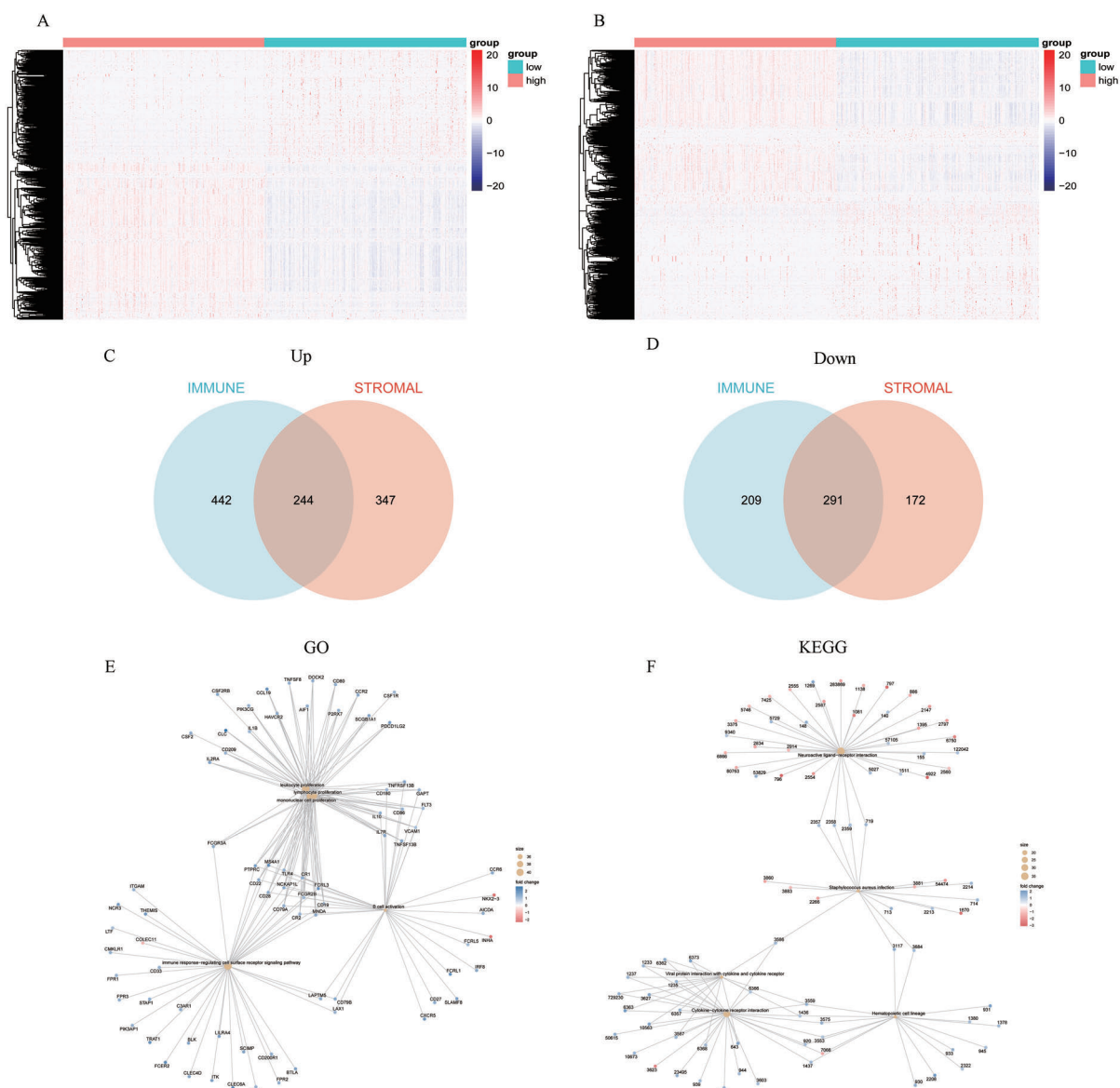
为深入探究 CD19 与 CD79A 表达在免疫微环境中的潜在作用, 本研究采用 CIBERSORT 算法对 21 例 LUAD 样本中免疫细胞的浸润比例进行量化, 并绘制相应免疫细胞组成图谱(图 7)。根据差异性与相关性分析, CD19 的表达水平与 14 种 TICs 存在显著关联(图 8), 包括 8 种呈正相关和 6 种呈负相关的细胞类型。另一方面,

CD79A 的表达则与 11 种 TICs 相关(图 9),其中 6 种显示正相关,5 种显示负相关。这些结果进一步证实了 CD19 和 CD79A 的水平影响了 TME 的免疫活性。

2.8 CD19 和 CD79A 在肺腺癌中的研究发现

CD19 在 LUAD 中作为关键免疫调控分子和 PCD 相关基因,其高表达与良好的预后和活化的抗肿瘤微环境相关,是重要的保护性预后标志

物。临床研究表明,外周血中 CD19⁺Breg 亚群增多与肿瘤进展和免疫抑制密切相关。CD19-CAR-T 在实体瘤中显示出治疗潜力,联合用药可增强疗效。动物实验证实 CD19 功能保守,乳酸可通过 GPR81-PPAR α -NADPH 通路诱导 CD19⁺Breg 分化促进肿瘤,而靶向干预该通路可增强抗肿瘤免疫。CD19 是 LUAD 中高度保守的免疫治疗靶点和预后指标。在临床数据研究中发现 CD79A



注:A:免疫评分中的 DEGs 热图;B:基质评分中的 DEGs 热图;C:上调基因的交集 Venn 图;D:下调基因的交集 Venn 图;E:GO 功能分析的结果;F:KEGG 通路富集分析的结果。

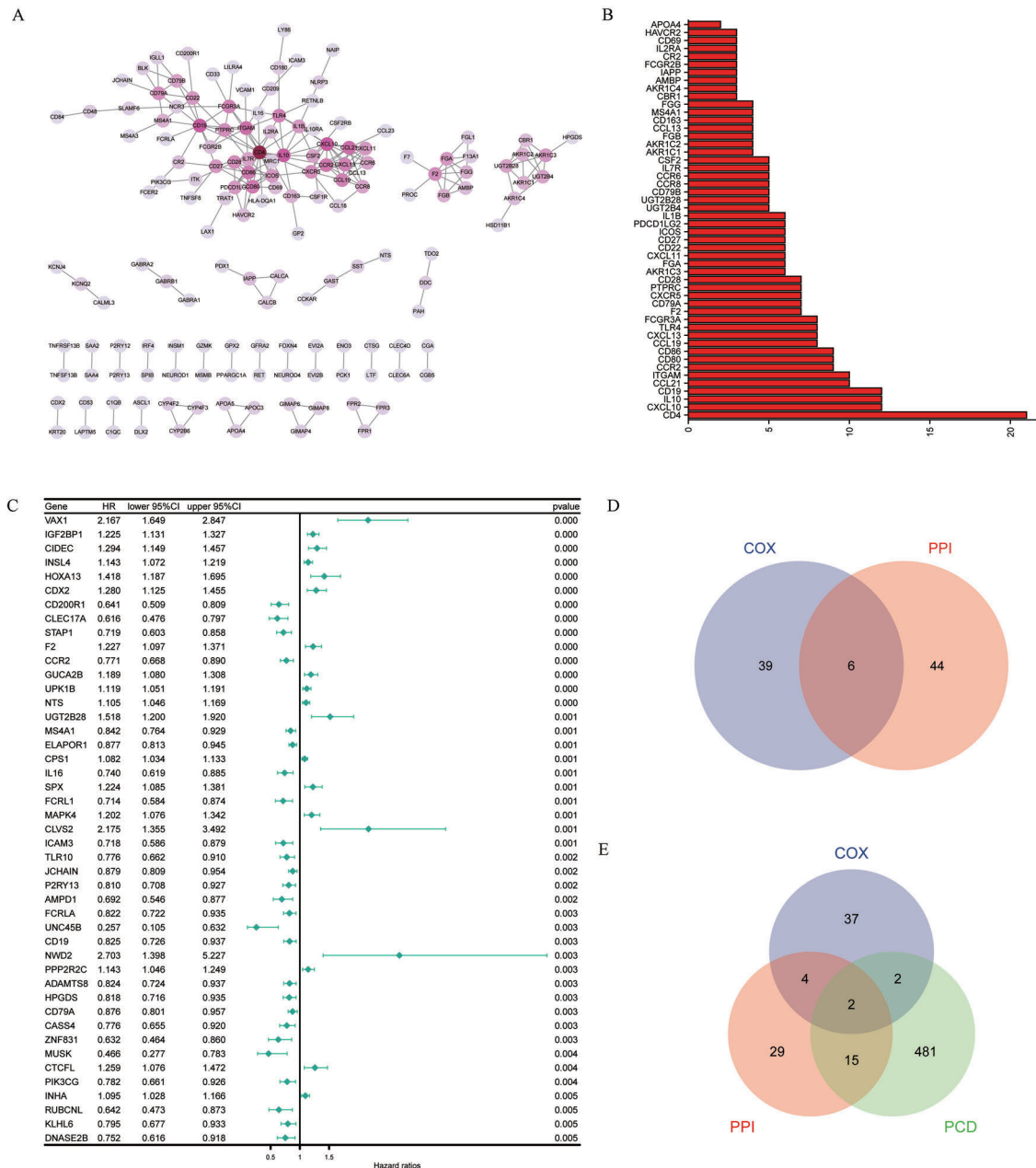
图 3 DEGs 的热图、Venn 图以及 GO 和 KEGG 的富集分析

Note. A, Heat map of DEGs in immune scoring. B, Heat map of DEGs in matrix scoring. C, Venn diagram of the intersection of upregulated genes. D, Venn diagram of the intersection of downregulated genes. E, Results of GO functional analysis. F, Results of KEGG pathway enrichment analysis.

Figure 3 Heat map, Venn diagram, GO and KEGG enrichment analysis of DEGs

与 TIME 中 B 淋巴细胞的数量呈正相关,低表达关联晚期/转移/不良预后,为预后模型保护基因,关联免疫浸润增强。CD19 在患者外周血特定抑制性 B 细胞亚群比例升高且与进展相关,组织表达降低或记忆 B 细胞减少预示不良预后,为预后模型关键基因,高表达关联免疫激活微环

境。动物实验研究表明,CD79A 不仅是 B 细胞受体(B cell receptor, BCR)的组成部分,还可以保持 B 细胞的存活,在应用 CAR-T 细胞的治疗中增强其抗肿瘤效果;CD19 不仅可以作为肿瘤治疗的靶点,也可以调控免疫微环境,反映肿瘤的预后(见表 1)。

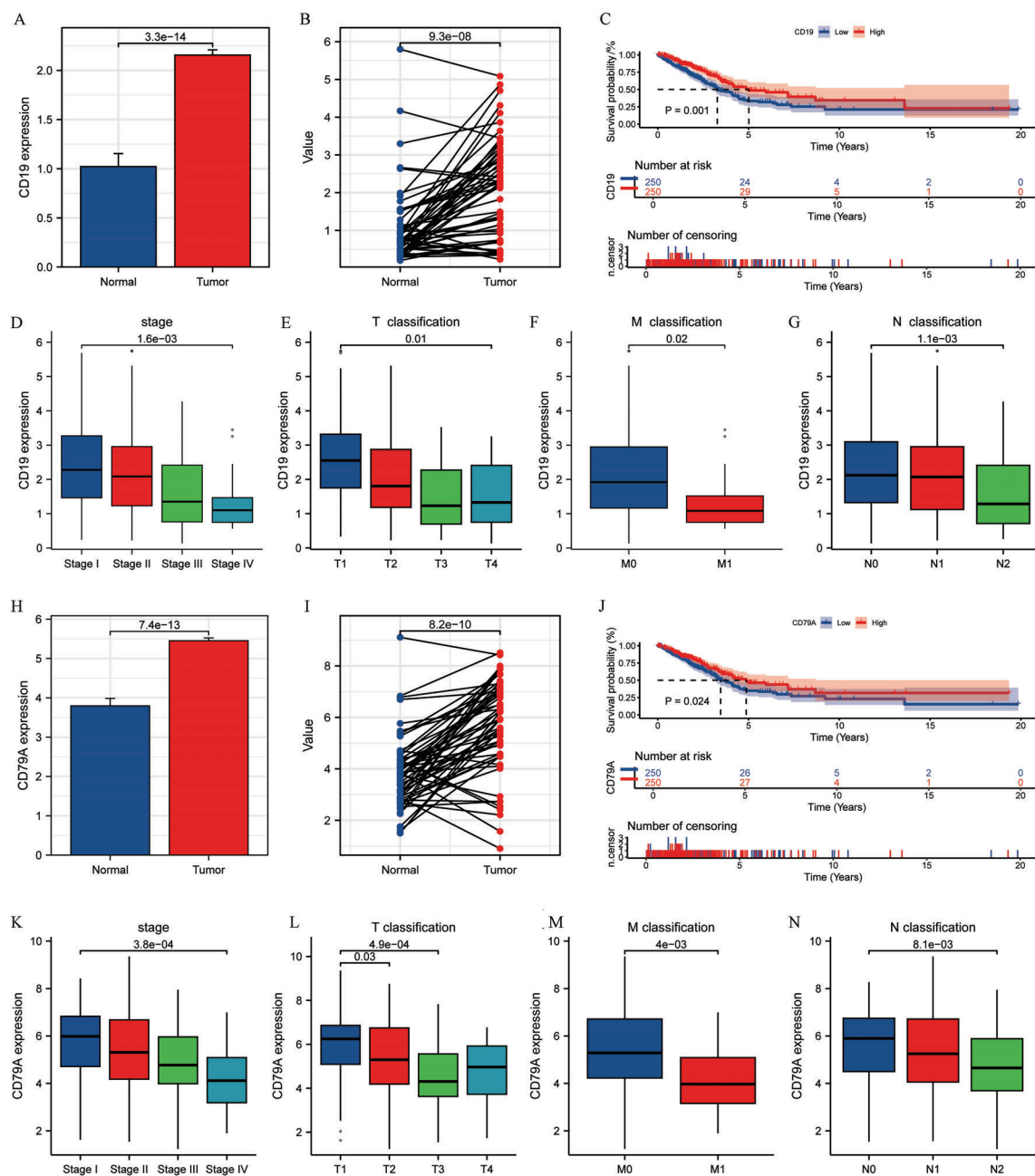


注:A:置信度大于 0.95 的节点构建相互作用网络;B:按节点数量降序排列的前 45 个基因;C:对 535 个 DEGs 进行单变量 COX 回归分析;D:PPI 核心节点、单变量 COX 预后因子和 PCD 基因组数据的交集的 Venn 图。

图 4 蛋白质互作网络分析和单变量 COX 回归分析

Note. A, Construct interaction networks using nodes with a confidence level greater than 0.95. B, Rank the top 45 genes in descending order by node count. C, Univariate COX regression analysis of 535 DEGs. D, Venn diagram of the intersection of PPI core nodes, univariate COX prognostic factors, and PCD genomic data.

Figure 4 Protein-protein interaction network and univariate COX regression analysis

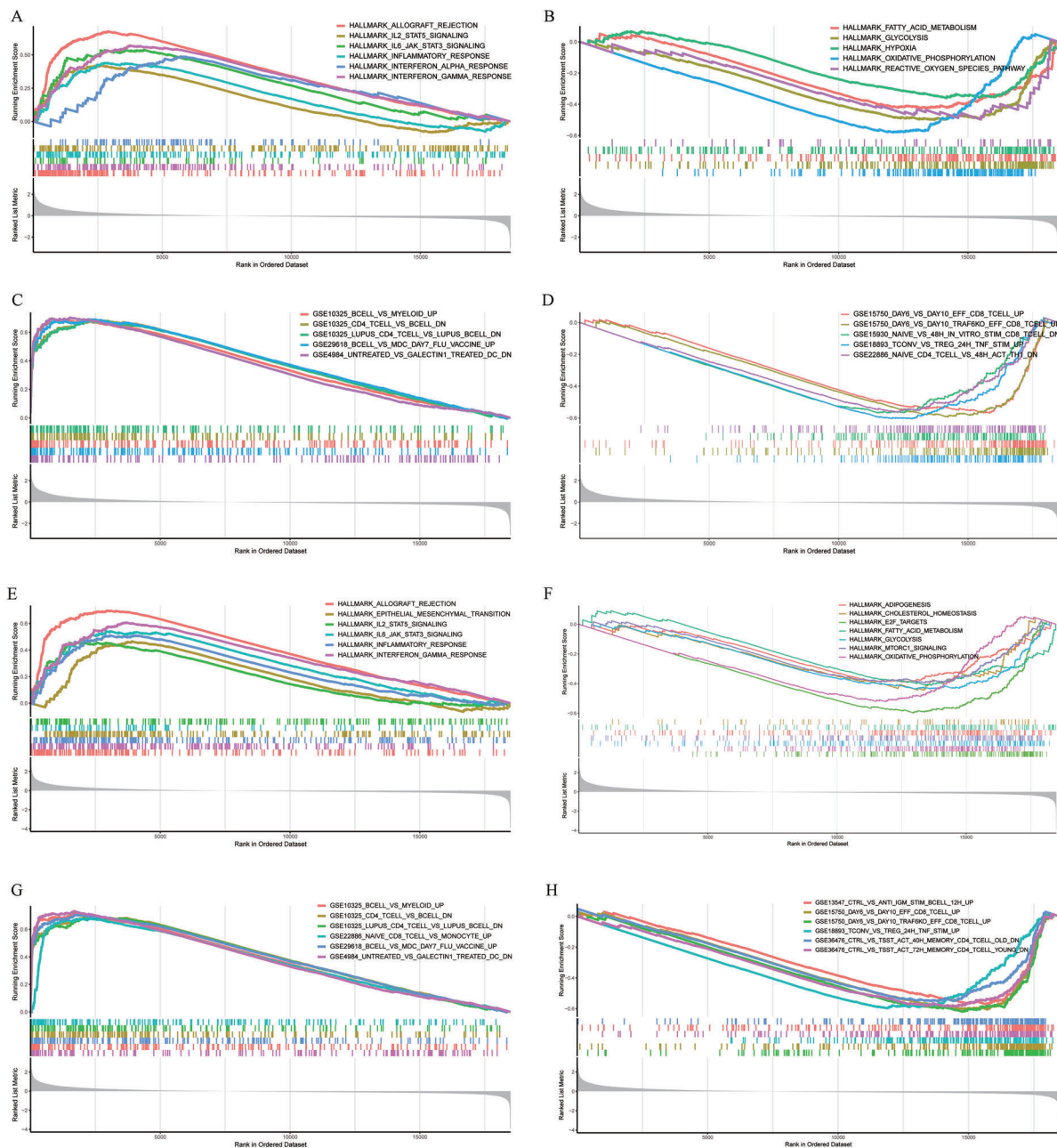


注:A:CD19 在癌旁正常组织与 LUAD 组织中的表达差异;B:配对分析同一患者癌与正常组织中 CD19 的表达水平;C:基于 CD19 表达高低的 LUAD 患者总生存曲线比较;D~G:CD19 表达量与 LUAD 患者临床病理分期参数之间的关联分析;H:CD79A 在正常肺组织与 LUAD 组织中的表达分布;I:同一病例配对癌与正常组织中 CD79A 的表达比较;J:按 CD79A 表达分层后的 LUAD 患者生存预后分析;K~N:CD79A 表达水平与 LUAD 临床分期及病理特征的相关性评估。

图 5 CD19 和 CD79A 在 LUAD 组织中的表达模式

Note. A, Differences in CD19 expression between adjacent normal tissue and LUAD tissue. B, Paired analysis of CD19 expression levels in tumor and normal tissue from the same patient. C, Comparison of overall survival curves in LUAD patients based on high or low CD19 expression. D~G, Association analysis between CD19 expression levels and clinical pathological staging parameters in LUAD patients. H, Expression distribution of CD79A in normal lung tissue and LUAD tissue. I, Comparison of CD79A expression between paired tumor and normal tissues from the same case. J, Survival prognosis analysis of LUAD patients stratified by CD79A expression. K~N, Assessment of the correlation between CD79A expression levels and clinical staging and pathological characteristics in LUAD.

Figure 5 Expression patterns of CD19 and CD79A in LUAD tissue

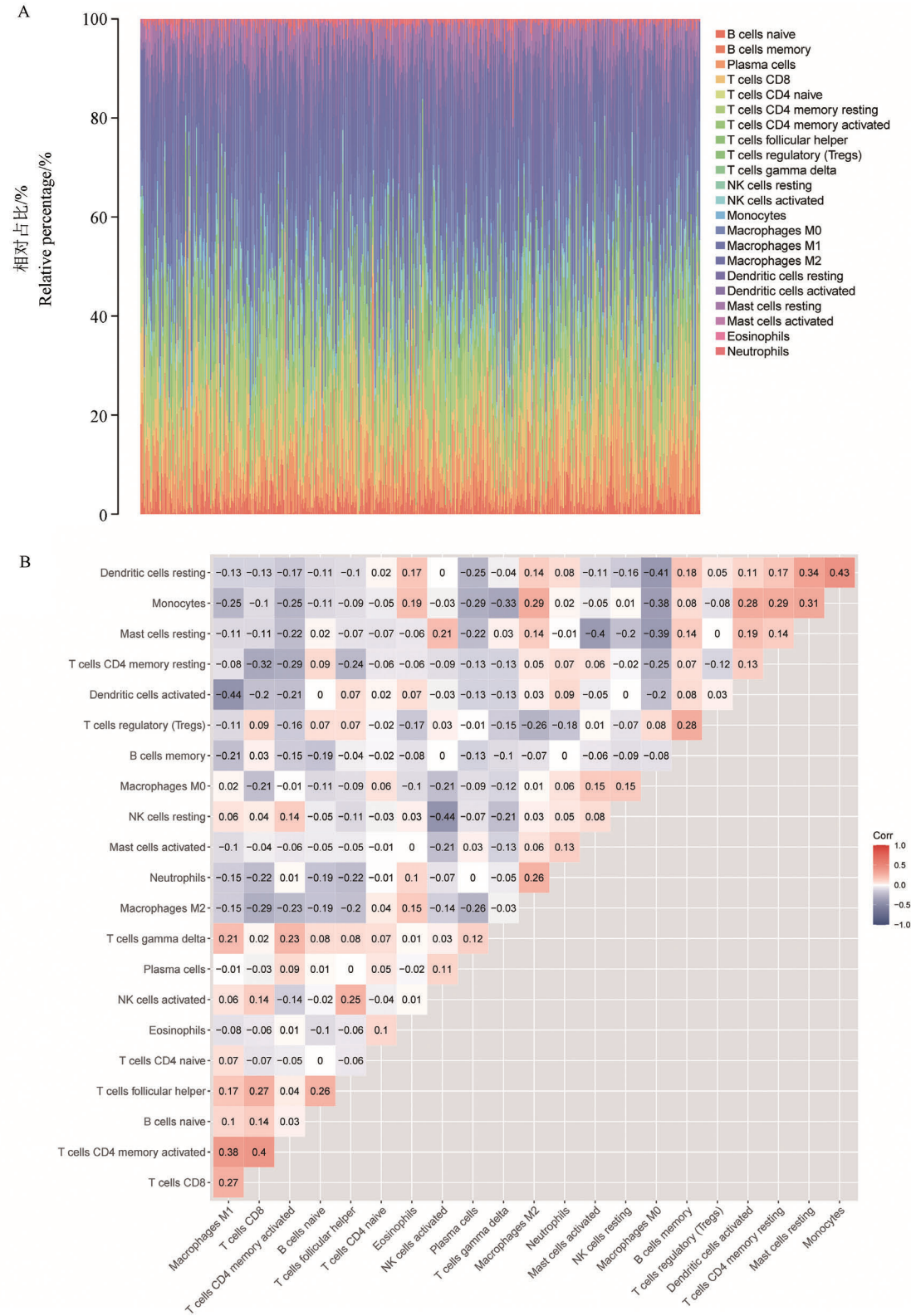


注:A:CD19 高表达样本在 HALLMARK 数据集富集的基因集;B:CD19 低表达样本在 HALLMARK 中富集的基因集;C:CD19 高表达样本在 C7 系列中的富集基因集;D:CD19 低表达样本在 C7 中富集的基因集;E:CD79A 高表达样本在 HALLMARK 数据集富集的基因集;F:CD79A 低表达样本在 HALLMARK 中富集的基因集;G:CD79A 高表达样本在 C7 系列中的富集基因集;H:CD79A 低表达样本在 C7 中富集的基因集。

图 6 CD19 和 CD79A 的高、低表达样本的 GSEA

Note. A, Enriched gene sets in the HALLMARK dataset for CD19-high expression samples. B, Enriched gene sets in the HALLMARK dataset for CD19-low expression samples. C, Enriched gene sets in the C7 series for CD19-high expression samples. D, Enriched gene sets in the C7 series for CD19-low expression samples. E, Enriched gene sets in the HALLMARK dataset for CD79A high-expression samples. F, Enriched gene sets in HALLMARK for CD79A low-expression samples. G, Enriched gene sets in the C7 series for CD79A high-expression samples. H, Enriched gene sets in C7 for CD79A low-expression samples.

Figure 6 GSEA of high- and low-expression samples of CD19 and CD79A

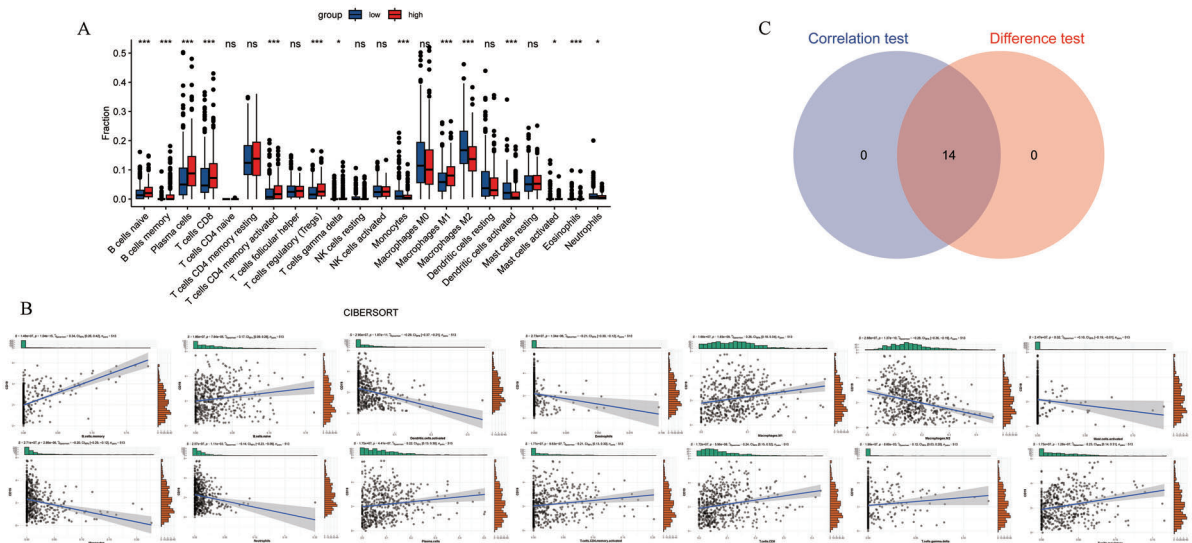


注:A;21 种 TICs 在 LUAD 肿瘤样本中的比例;B;21 种 TICs 之间的相关性。

图 7 肿瘤样本中 TICs 的分布及相关性分析

Note. A, Proportion of 21 kinds of TICs in LUAD tumor samples. B, Correlation between 21 kinds of TICs.

Figure 7 TICs profile in tumor samples and correlation analysis

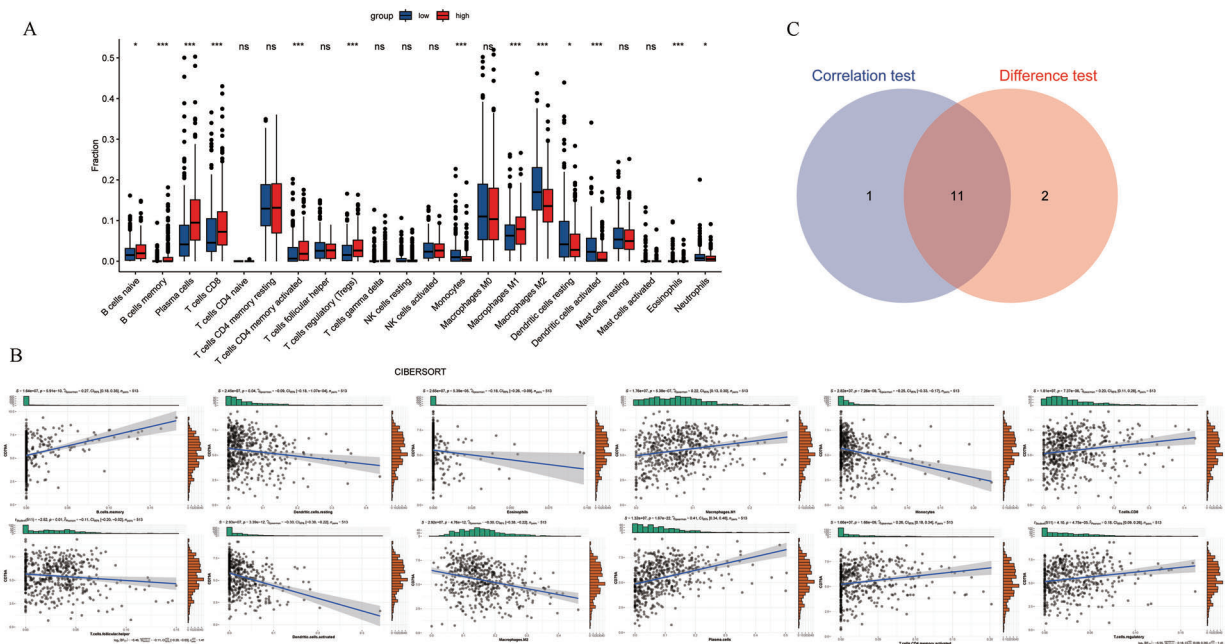


注:A:21 种免疫细胞在 LUAD 肿瘤样本中 CD19 表达水平较低或较高与 CD19 表达水平中位数相比的差异;B:12 种 TICs 比例与 CD19 表达的相关性;C:14 种 TICs 与 CD19 表达的相关性 Venn 图。

图 8 TICs 比例与 CD19 表达的相关性

Note. A, Differences in CD19 expression levels between the 21 immune cell types with lower or higher expression compared to the median CD19 expression level. B, Correlation between the proportions of 12 TICs and CD19 expression. C, Venn diagram showing the correlation between 14 types of TICs and CD19 expression.

Figure 8 Correlation between TICs proportions and CD19 expression



注:A:21 种免疫细胞在 LUAD 肿瘤样本中 CD79A 表达水平较低或较高与 CD79A 表达水平中位数相比的差异;B:12 种 TICs 比例与 CD79A 表达的相关性;C:11 种 TICs 与 CD79A 表达的相关性 Venn 图。

图 9 TICs 比例与 CD79A 表达的相关性

Note. A, Differences in CD79A expression levels between the 21 immune cell types with lower or higher expression compared to the median CD79A expression level. B, Correlation between the proportions of 12 TICs and CD79A expression. C, Venn diagram showing the correlation between 11 types of TICs and CD79A expression.

Figure 9 Correlation between TICs proportions and CD79A expression

表 1 CD79A/CD19 在人和动物肺腺癌中的研究发现
Table 1 Research findings on CD79A/CD19 in human and animal lung adenocarcinoma

现象/功能 Phenomenon/ Function	在人中的发现 Discovery among humans	在动物中的发现 Discoveries in animals	保守性评估 Conservative assessment
B 细胞亚群与免疫 调节功能 B cell subpopulations and immunoregulatory functions	肺腺癌患者外周血中 CD19 ⁺ Breg 细胞 (包括 CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD27 ^{hi} 、CD19 ⁺ FcγRIIb ^{hi} 等亚群) 比例显著升高, 与肿瘤进展、Treg 细胞比例及 IL-10、IL-35 水平正相关, 参与形成免疫抑制微环境 ^[14-18] 。 Proportion of CD19 ⁺ Breg cells (including CD19 ⁺ CD24 ^{hi} CD27 ^{hi} , CD19 ⁺ FcγRIIb ^{hi} , and other subsets) in the peripheral blood of lung adenocarcinoma patients is significantly elevated. This increase correlates positively with tumor progression, Treg cell proportion, and IL-10 and IL-35 levels, contributing to the formation of an immunosuppressive microenvironment.	乳酸通过 GPR81-PPARα-NADPH 通路诱导 CD19 ⁺ Breg 样细胞分化, 促进肿瘤进展; 敲低 LDHA 可逆转该效应 ^[19] 。 Lactic acid induces CD19 ⁺ Breg-like cell differentiation through the GPR81-PPARα-NADPH pathway, promoting tumor progression; knocking down LDHA reverses this effect.	高度保守 Highly conservative
CD19 作为免疫治疗 靶点与临床标志物 CD19 as an immunotherapy target and clinical biomarker	CD19-CAR-T 在实体瘤中具免疫调节潜力; 联合免疫调节药物可增强其杀伤效果 ^[20-23] 。CD19 作为 B 细胞的核心标志物, 在肺腺癌中被广泛证实是关键的保护性预后因子 ^[11,24-28] 。CD19 表达水平与更活跃的抗 TME ^[25,26,29-31] 、更好的生存结局以及对免疫检查点抑制剂更佳的治疗响应密切相关 ^[30] 。CD19 通过调控 B 细胞浸润和功能, 影响 TME 的免疫状态 ^[25,26,29,31,32] 。 CD19-CAR-T cells demonstrate immunomodulatory potential in solid tumors; combination with immunomodulatory drugs enhances their cytotoxic effects. As a core B-cell marker, CD19 has been extensively validated as a key protective prognostic factor in lung adenocarcinoma. CD19 expression levels correlate closely with more active anti-tumor microenvironment (TME) activity, improved survival outcomes, and enhanced therapeutic response to immune checkpoint inhibitors (ICIs). CD19 influences the immune status of the tumor microenvironment (TME) by regulating B-cell infiltration and function.	CD19 是肿瘤治疗的黄金靶点, 其机制涵盖精准杀伤、免疫 ^[17] 逃逸监测 ^[33] , Lewis 肺腺癌模型显示, 疫苗免疫组 CD19 ⁺ B 细胞比例上升, 支持其作为免疫微环境调控因子 ^[34] 。CD19 是病理诊疗的全流程标志物, 其动态表达反映治疗选择和生存结局 ^[35] 。 CD19 is a prime therapeutic target in cancer treatment, with mechanisms encompassing precision killing and immune escape monitoring. The Lewis lung adenocarcinoma model demonstrates increased CD19 ⁺ B cell proportions in the vaccine-immunized group, supporting its role as an immune microenvironment regulator. CD19 serves as a comprehensive biomarker throughout the pathological diagnosis and treatment process, with its dynamic expression reflecting treatment selection and survival outcomes.	高度保守 Highly conservative
B 细胞的存活与信 号传导 B cell survival and signaling	CD79A 与 TIME 中 B 淋巴细胞的数量呈正相关 ^[36] 。CD79A 在高风险组中的表达水平较低, 可能与较弱的抗肿瘤免疫反应有关 ^[37] 。 CD79A expression positively correlates with the number of B lymphocytes in TIME. Lower CD79A expression levels in the high-risk group may be associated with a weaker anti-tumor immune response.	CD79A 与 CD79B 形成的异源二聚体是 BCR 的信号传导单元, CD79A 还可通过 BCR-PI3K-AKT 信号通路的激活使 B 细胞存活 ^[38] 。 Heterodimeric complex formed by CD79A and CD79B constitutes the signaling unit of the B cell receptor (BCR). Additionally, CD79A promotes B cell survival by activating the BCR-PI3K-AKT signaling pathway.	高度保守 Highly conservative
CD79A 作为免疫治 疗靶点与临床标 志物 CD79A as an immunotherapy target and clinical biomarker	在有 CD79A 参与的双特异性 CAR-T 细胞对部分种类的肿瘤细胞有更好的杀伤作用 ^[39] 。CD79A 作为 B 细胞的核心标志物之一, 在多种肺腺癌预后基因分析模型中被提及, 指出其高表达对患者的保护作用 ^[40-44] 。 Bispecific CAR-T cells expressing CD79A demonstrate enhanced cytotoxic activity against certain tumor cell types. As a core B-cell marker, CD79A is implicated in multiple prognostic gene analysis models for lung adenocarcinoma, indicating that its high expression confers protective effects for patients.	在小鼠模型中, CD79A/CD40 共刺激结构域能提高 CAR-T 细胞的增殖能力, 增强其抗肿瘤效果 ^[45] 。 In mouse models, the CD79A/CD40 co-stimulatory domain enhances CAR-T cell proliferation and amplifies their antitumor efficacy.	高度保守 Highly conservative

3 讨论

LUAD 的进展与 TME 重塑及 PCD 异常密切相关:TME 的复杂性(如免疫抑制、基质重塑)会促进肿瘤免疫逃逸^[46],PCD 异常则驱动肿瘤发展^[47]。本文通过对临床及动物实验大数据的研究,突破 T 细胞中心框架,结合多组学数据整合分析并与 PCD 基因组交集分析,利用 ESTIMATE 量化 TME、构建 PPI 网络、COX 回归分析等技术筛选靶点,聚焦 CD19/CD79A 介导的 B 细胞网络作用,证实其与晚期分期、转移及不良预后显著相关,为 LUAD 提供了新型预后标志物与免疫治疗靶点。

当前,ICI 革新了晚期肺腺癌治疗方式,但受肿瘤异质性、微环境复杂等因素制约^[48];严重免疫相关不良事件(s-irAEs)会缩短患者生存期,可能与免疫过度激活相关^[49];PD-L1 因指标单一及检测差异,预测价值有限^[50]。研究聚焦的 CD19 与 CD79A 是 B 细胞受体信号通路的关键组分^[51],二者的表达均与预后及肿瘤进展相关^[52,53],低表达提示预后不佳^[28]。其中,CD19 在 LUAD 的 B 细胞中高表达,可能调控 TME 免疫活性^[28];其在淋巴瘤 CAR-T 中具有靶向价值^[54],但实体瘤中因 TME 抑制疗效欠佳^[55]。CD79A 调控 B 细胞生命周期及程序性死亡^[56-58],在卵巢癌中与肿瘤浸润淋巴细胞相关,可激活抗肿瘤免疫^[59],基于其构建的 CAR-T 在临床前模型显示出抗肿瘤活性^[45]。

基于本研究结果与现有文献证据,CD19 与 CD79A 在 LUAD 中表达水平的动态变化及其对 TME 与 PCD 的调控机制可归纳如下:其在肿瘤组织中表达高于正常组织,但随疾病进展而下降的现象,反映了 TME 中免疫应答状态的动态演变。

在 LUAD 发生早期,CD19 与 CD79A 作为 BCR 信号通路的核心组分,通过协同激活下游生存信号通路维持 B 细胞功能。CD79A 胞内区 ITAM 基序磷酸化后,可招募 Syk 并激活 PI3K-AKT 与 NF- κ B 通路^[60],同时通过抑制 PP2A 磷酸酶活性阻断促凋亡信号^[61]。CD19 作为共受体则进一步放大 BCR 信号,并通过募集 PI3K-AKT 通路增强 B 细胞存活^[62]。此外,本研究的功能富集

分析结果揭示,CD19 与 CD79A 共相关的基因显著富集于多个 PCD 通路,包括细胞凋亡(apoptosis, hsa04210)、坏死性凋亡(necroptosis, hsa04217)以及调控细胞焦亡的 NOD 样受体信号通路(hsa04621)。这一发现提示,CD19/CD79A 不仅通过经典生存信号维持 B 细胞数量,其信号网络还可能直接或间接地广泛调控 TME 中的 PCD 过程。该阶段 CD19⁺CD27⁺记忆 B 细胞等效性 B 细胞亚群浸润增加^[32],有助于形成免疫活化的 TME,并与患者较好的预后相关^[11,30]。

随着肿瘤进展,TME 中持续抗原刺激及代谢重编程(如乳酸通过 GPR81-PPAR α -NADPH 通路诱导 CD19⁺Breg 样细胞分化^[19])导致免疫抑制状态加剧。一方面,功能性 B 细胞逐渐耗竭^[16];另一方面,免疫抑制性 CD19⁺Breg 细胞(如 CD19⁺CD24^{hi}CD27^{hi}、CD19⁺Fc γ RIIb^{hi}等亚群)比例上升^[17,18],通过分泌 IL-10 等抑制因子促进免疫逃逸。因此,CD19/CD79A 表达水平随疾病进展而下调,与 TME 向免疫抑制状态的演变同步,这为阐述其与肿瘤晚期分期、转移及不良预后的负相关性提供了合理的生物学解释^[13]。

为进一步解析 CD79A 与 CD19 在 LUAD 中的作用机制及跨物种保守性,动物模型研究提供了关键证据。CD79A 方面,人类细胞模型证实 CD79A 赋予肿瘤细胞抗凋亡能力^[61,63]。动物模型验证 CD79A 在肿瘤相关 MDSCs 中发挥促癌作用^[64],并复现 CD79A 低表达伴随 CD19⁺B 细胞浸润减少^[34]。这与临床观察到的 CD79A 高表达关联良好预后一致^[40,41]。综合分析表明,CD79A 的整体预后优势主要由其阳性 B 淋巴细胞介导的抗肿瘤免疫主导。CD19 方面,人类研究提示 CD19⁺Breg 具有促瘤功能^[17,18]。动物模型证实 CD19⁺Breg 的促瘤作用^[19],并揭示其受代谢微环境调控^[19]。同时,动物模型支持 CD19⁺效应 B 细胞的抑瘤功能^[33-35],这与人类分析中总 CD19⁺B 细胞浸润改善预后相符^[30,31]。因此,CD19 整体高表达关联良好预后,反映了效应 B 细胞的抗肿瘤作用在特定微环境中占据主导地位。

本研究基于 TCGA 等公共数据库 513 例临床 LUAD 和 54 例正常组织 RNA-seq 数据^[65],创新性整合基因组学与临床表型数据,系统探讨 LUAD 中 TME 与 PCD 基因表达的关联。通过构

建“TME 特征-PCD 基因组-基因表达-功能机制-临床意义”的分析链,提升了 CD19/CD79A 基因筛选的准确性与生物学关联性。研究仍存在单细胞分辨率不足^[66]、缺乏动物实验验证及 RNA-seq 无法解析基因表达的细胞来源等局限,但标准化分析流程和充足样本量保障了核心结论的可靠性,后续通过补充形态学和定位实验、功能学实验等,可进一步提升其临床转化价值。

根据筛选出的 CD19/CD79A 作为 LUAD 的预后因子,本研究理论上得出其相关功能在人和鼠上具有保守性,小鼠模型研究不仅复现了人类观察到的现象,更深入阐释了其核心机制,LUAD 的发展与转归主要由浸润的免疫细胞(B 淋巴细胞)及其积极功能主导。这不仅促进了两因子研究从基础理论向临床治疗的转化,也为未来开发靶向 CD19/CD79A 的双靶点免疫治疗策略及筛选相关药物提供了依据^[67]。未来研究可整合高分辨率技术方法,精确描绘 CD79A/CD19 在不同细胞区室的功能图谱及其动态互作,以实现更精准的预后评估和靶向干预。

参考文献:

- [1] DENISENKO T V, BUDKEVICH I N, ZHIVOTOVSKY B. Cell death-based treatment of lung adenocarcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 117.
- [2] 贾永. 肺腺癌、鳞癌、小细胞肺癌各自有哪些特点? [J]. *健康必读*, 2025, 32(12): 10-11.
JIA Y. What are the characteristics of lung adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and small cell lung cancer [J]. *Health Ready*, 2025, 32(12): 10-11.
- [3] 徐瑞鑫, 郭煜, 时延龙. 肺腺癌患者癌组织 MAP4、MAP1LC3、IL-1 β 表达及与病理特征和预后的关系 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(19): 2021-2025.
XUR X, GUO Y, SHI Y L. Expressions of MAP4, MAP1LC3 and IL-1 β in cancer tissues and their relationship with pathological characteristics and prognosis in patients with lung adenocarcinoma [J]. *J Clin Exp Med*, 2024, 23(19): 2021-2025.
- [4] MILLER K D, NOGUEIRA L, MARIOTTO A B, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(5): 363-385.
- [5] 王芳, 李开颖, 蔡振宇. 程序性细胞死亡与肿瘤 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(4): 539-550.
WANG F, LI K Y, CAI Z Y. Programmed cell death and tumor [J]. *Chin J Cell Biol*, 2022, 44(4): 539-550.
- [6] 刘冬琦, 窦涪琳, 杨晓东. 肺腺癌关键基因的生物信息学研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(4): 580-586.
LIU D Q, DOU F L, YANG X D. Identification of key genes in lung adenocarcinoma by bioinformatics analysis [J]. *Chin J Lab Diagn*, 2020, 24(4): 580-586.
- [7] 王铎. 肺腺癌三级淋巴结构的评估及低剂量放疗促进三级淋巴结构形成的实验研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2024.
WANG D. Evaluation of tertiary lymphoid structure in lung adenocarcinoma and experimental study of low-dose radiotherapy promoting the formation of tertiary lymphoid structure [D]. Wuxi: Jiangnan University, 2024.
- [8] 周玉娇, 迟雨佳, 王小艺, 等. 外周血淋巴细胞亚群与细胞因子对广泛期小细胞肺癌一线化疗联合免疫治疗疗效及预后的预测价值 [J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2025, 32(2): 93-102.
ZHOU Y J, CHI Y J, WANG X Y, et al. Predictive value of peripheral blood lymphocyte subsets and cytokines on curative effect and prognosis of first-line chemotherapy combined with immunotherapy for extensive small cell lung cancer [J]. *Chin J Cancer Prev Treat*, 2025, 32(2): 93-102.
- [9] LIU J, HONG M, LI Y, et al. Programmed cell death tunes tumor immunity [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 847345.
- [10] 李杰. 基于嘌呤代谢相关基因预测肺腺癌预后模型的构建及验证 [D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
LI J. Construction and verification of a prognostic model for lung adenocarcinoma based on purine metabolism-related genes [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2023.
- [11] CHEN J, ZHOU R. Tumor microenvironment related novel signature predict lung adenocarcinoma survival [J]. *PeerJ*, 2021, 9: e10628.
- [12] LIU W, YOU W, LAN Z, et al. An immune cell map of human lung adenocarcinoma development reveals an anti-tumoral role of the Tfh-dependent tertiary lymphoid structure [J]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(3): 101448.
- [13] 孟露, 吴勇汇, 罗诗岚, 等. 肺腺癌患者预后预测模型的建立与验证 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2024, 45(1): 39-50.
MENG L, WU Y H, LUO S L, et al. Establishment and validation of a predictive nomogram for prognosis of lung adenocarcinoma [J]. *J Tongji Univ Med Sci*, 2024, 45(1): 39-50.
- [14] 山凤莲. Erlotinib 通过 ROS 介导 JNK 通路诱导 NSCLC 细胞凋亡的机制及临床研究 [D]. 青岛: 青岛大学, 2017.
SHAN F L. The mechanism and clinical study of Erlotinib inducing apoptosis of NSCLC cells through ROS-mediated JNK pathway [D]. Qingdao: Qingdao University, 2017.
- [15] 沈婷婷. Fc γ R II b 在肿瘤患者外周血 MDSCs 及 B 细胞中

- 的表达及临床意义 [D]. 扬州: 扬州大学, 2019.
- SHEN T T. Expression and clinical significance of FcγRIIb in peripheral blood MDSCs and B cells of tumor patients [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2019.
- [16] 王上宁, 王思思, 田肃岩, 等. 肺腺癌患者单孔胸腔镜肺叶切除术后早期外周血淋巴细胞亚群变化及其临床意义 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(3): 606-613.
- WANG S N, WANG S S, TIAN S Y, et al. Early changes of peripheral blood lymphocyte subsets in patients with lung adenocarcinoma after single-port thoroscopic lobectomy and their clinical significances [J]. J Jilin Univ Med Ed, 2019, 45(3): 606-613.
- [17] 文洁, 蒋胜华, 王娴玮, 等. 肺腺癌患者 Breg Treg 与 IL-10 和 IL-35 的表达及相关性研究 [J]. 济宁医学院学报, 2019, 42(5): 363-367, 371.
- WEN J, JIANG S H, WANG X W, et al. Expression and correlation of Breg Treg and IL-10 and IL-35 in lung adenocarcinoma patients [J]. J Jining Med Univ, 2019, 42(5): 363-367, 371.
- [18] 吴雨寒. 人外周血 CD19⁺FcγRIIbhiB 细胞免疫调节功能的初步研究 [D]. 扬州: 扬州大学, 2020.
- WU Y H. Preliminary study on the immune regulation function of CD19⁺FcγRIIbhiB cells in human peripheral blood [D]. Yangzhou: Yangzhou University, 2020.
- [19] 林杉. 肿瘤代谢物乳酸诱导 B 细胞分化为 Breg 样细胞的分子机制 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- LIN S. The molecular mechanism of tumor metabolite lactic acid inducing B cells to differentiate into Breg-like cells [D]. Changchun: Jilin University, 2021.
- [20] DUELL J, ABRISQUETA P, ANDRE M, et al. Tafasitamab for patients with relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma; final 5-year efficacy and safety findings in the phase II L-MIND study [J]. Haematologica, 2024, 109(2): 553-566.
- [21] 肖雪筠. cMet/Siglec15 CAR-T 细胞对肺腺癌的杀伤作用及其对肿瘤微环境的影响机制 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- XIAO X J. The killing effect of cMet/Siglec15 CAR-T cells on lung adenocarcinoma and its influence mechanism on tumor microenvironment [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2021.
- [22] 张苏. Kisspeptin/GPR54 在压力相关 T 细胞耗竭及肿瘤免疫逃逸中的功能和机制研究 [D]. 上海: 华东师范大学, 2022.
- ZHANG S. Study on the function and mechanism of Kisspeptin/GPR54 in stress-related T cell exhaustion and tumor immune escape [D]. Shanghai: East China Normal University, 2022.
- [23] VALIULLINA A K, ZMIEVSKAYA E A, GANEEVA I A, et al. Evaluation of CAR-T cells' cytotoxicity against modified solid tumor cell lines [J]. Biomedicines, 2023, 11(2): 626.
- [24] 黄宏玉, 巫艳彬, 覃寿明. 基于生物信息学探索肺腺癌预后相关基因及免疫浸润分析 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(11): 1358-1365.
- HUANGH Y, WUY B, QINS M. Exploration of prognostic genes and immune infiltration analysis of lung adenocarcinoma based on bioinformatics [J]. Chin J Immunol, 2021, 37(11): 1358-1365.
- [25] 叶贯超. 基于生物信息学 miRNA-218 靶向 FANCI 与肺腺癌转移和不良预后的相关性研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2021.
- YE G C. The correlation between miRNA-218 targeting FANCI and metastasis and poor prognosis of lung adenocarcinoma based on bioinformatics [D]. Zhengzhou: Zhengzhou University, 2021.
- [26] 王愿, 鲍洁, 郭立娟, 等. 动力蛋白轻链 LC8-1 型在肺腺癌中的表达、作用机制和临床价值 [J]. 国际呼吸杂志, 2024, 44(7): 780-791.
- WANG Y, BAO J, GUOL J, et al. Expression, mechanism and clinical value of dynamic protein light chain LC8-1 in lung adenocarcinoma [J]. Int J Respir, 2024, 44(7): 780-791.
- [27] 李德富. 基于肿瘤微环境的肺腺癌预后基因的识别与预后模型的构建 [D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- LI D F. Identification of prognostic genes and construction of prognostic models for lung adenocarcinoma based on tumor microenvironment [D]. Nanchang: Nanchang University, 2022.
- [28] 李杰, 李强. 嘌呤代谢相关基因预测肺腺癌预后模型的构建及验证 [J]. 浙江医学, 2023, 45(12): 1255-1259, 1349-1351.
- LI J, LI Q. Construction and validation of a prognostic model of purine metabolism-related genes for lung adenocarcinoma [J]. Zhejiang Med J, 2023, 45(12): 1255-1259, 1349-1351.
- [29] WANG X, SEHGAL L, JAIN N, et al. LncRNAMALAT1 promotes development of mantle cell lymphoma by associating with EZH2 [J]. J Transl Med, 2016, 14(1): 346.
- [30] LIU X, SHANG X, LI J, et al. The prognosis and immune checkpoint blockade efficacy prediction of tumor-infiltrating immune cells in lung cancer [J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 707143.
- [31] CHEN C, GUO Q, TANG Y, et al. Screening and evaluation of the role of immune genes of brain metastasis in lung adenocarcinoma progression based on the TCGA and GEO databases [J]. J Thorac Dis, 2021, 13(8): 5016

- 5034.
- [32] 李瑛玮. KRAS 突变型肺腺癌患者组织中浸润性记忆 B 细胞的表达及相关基因研究 [D]. 昆明: 昆明医科大学, 2022.
- LI Y W. Expression and related genes of infiltrating memory B cells in tissues of patients with KRAS mutant lung adenocarcinoma [D]. Kunming: Kunming Medical University, 2022.
- [33] SAM J, HOFER T, KUETTEL C, et al. CD19-CD28: an affinity-optimized CD28 agonist for combination with glofitamab (CD20-TCB) as off-the-shelf immunotherapy [J]. *Blood*, 2024, 143(21): 2152–2165.
- [34] 陈芳芳. Lewis 肺腺癌全细胞瘤苗对 C57BL/6 小鼠 Lewis 肺腺癌抑制作用有效性的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2008.
- CHEN F F. Experimental study on the inhibitory effect of Lewis lung adenocarcinoma whole cell tumor vaccine on Lewis lung adenocarcinoma in C57BL/6 mice [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2008.
- [35] YIN J, CUI Q Y, DAI H P, et al. CD19 CAR-T in relapsed t(8;21) AML: a single-center prospective phase II clinical trial [J]. *J Hematol Oncol*, 2025, 18(1): 53.
- [36] ZOU Z, HA Y, LIU S, et al. Identification of tumor-infiltrating immune cells and microenvironment-relevant genes in nasopharyngeal carcinoma based on gene expression profiling [J]. *Life Sci*, 2020, 263: 118620.
- [37] SUN X, CAI B, ZHANG S, et al. Targeting FCRLA to induce necrosis in lung adenocarcinoma: a novel strategy for prognosis and therapy *via* MPT-Driven pathways [J]. *Front Immunol*, 2025, 16: 1596179.
- [38] HUSE K, BAI B, HILDEN V I, et al. Mechanism of CD79A and CD79B support for IgM⁺ B cell fitness through B cell receptor surface expression [J]. *J Immunol*, 2022, 209(10): 2042–2053.
- [39] LEUNG I, TEMPLETON M L, LO Y, et al. Compromised antigen binding and signaling interfere with bispecific CD19 and CD79a chimeric antigen receptor function [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(12): 2718–2730.
- [40] HE J, LUAN T, ZHAO G, et al. Fusing WGCNA and machine learning for immune-related gene prognostic index in lung adenocarcinoma: precision prognosis, tumor microenvironment profiling, and biomarker discovery [J]. *J Inflamm Res*, 2023, 16: 5309–5326.
- [41] TIAN Y, ZHAO W, LIN C, et al. A novel signature of seven aging-related genes for risk stratification, prognosis prediction and benefit evaluation of chemotherapy, and immunotherapy in elderly patients with lung adenocarcinoma [J]. *Heliyon*, 2024, 10(12): e33268.
- [42] ZHANG K, QIAN Y, QUAN X, et al. A novel signature of lipid metabolism-related gene predicts prognosis and response to immunotherapy in lung adenocarcinoma [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 730132.
- [43] GUO Z, QI X, LI Z, et al. Development and validation of an immune-related gene signature for prognosis in lung adenocarcinoma [J]. *IET Syst Biol*, 2023, 17(1): 27–38.
- [44] ZHANG J, CHEN A, XUE Z, et al. Identification of immune-associated prognostic biomarkers in lung adenocarcinoma on the basis of gene co-expression network [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2023, 45(3): 334–346.
- [45] JULAMANEE J, TERAOKURA S, UMEMURA K, et al. Composite CD79A/CD40 co-stimulatory endodomain enhances CD19CAR-T cell proliferation and survival [J]. *Mol Ther*, 2021, 29(9): 2677–2690.
- [46] 陈熹铭, 吴岑. 前列腺素 D2 受体对肺腺癌细胞增殖、迁移及自噬的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2025, 54(7): 638–642.
- CHEN X M, WU C. Effect of PTGDR2 on the proliferation, migration, and autophagy of lung adenocarcinoma cells [J]. *J China Med Univ*, 2025, 54(7): 638–642.
- [47] 胡艳红, 张凡, 张楚焱, 等. 程序性细胞死亡形式研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2018, 20(12): 85–89.
- HU Y H, ZHANG F, ZHANG C J, et al. Research progress on several common forms of programmed cell death [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2018, 20(12): 85–89.
- [48] 张辰阳, 徐美玲, 陈荣铮, 等. 非小细胞肺癌免疫检查点抑制剂再挑战治疗的临床研究现状 [J]. *肿瘤*, 2024, 44(4): 404–411.
- ZHANG C Y, XU M L, CHEN R Z, et al. The current status of clinical research on immune checkpoint inhibitors rechallenge in non-small cell lung cancer [J]. *Tumor*, 2024, 44(4): 404–411.
- [49] WANG X, FU X, LIU Q, et al. Impact of Irre characteristics on efficacy of consolidative immunotherapy following chemoradiotherapy in locally advanced NSCLC [J]. *BMC Pulm Med*, 2025, 25(1): 283.
- [50] 杨森, 谢颂平, 龙杏林, 等. 术前免疫检查点抑制剂联合化疗治疗可切除Ⅲ期非小细胞肺癌的疗效及患者近期预后的影响因素分析 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2022, 30(10): 26–32.
- YANG S, XIE S P, LONG X L, et al. Efficacy of preoperative immune checkpoint inhibitor combined with chemotherapy in the treatment of resectable stage III non-small cell lung cancer and influencing factors of short-term prognosis of patients [J]. *Pract J Card Cereb Pneumal Vasc Dis*, 2022, 30(10): 26–32.
- [51] WANG K, WEI G, LIU D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy [J]. *Exp*

- Hematol Oncol, 2012, 1(1): 36.
- [52] BURGER J A, WIESTNER A. Targeting B cell receptor signalling in cancer: preclinical and clinical advances [J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(3): 148–167.
- [53] 张晓芳, 樊莉, 尤江云, 等. 外周血免疫细胞表达水平对肺癌患者生存期的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(2): 180–185.
- ZHANG X F, FAN L, YOU J Y, et al. Effect of immune cell expression level in peripheral blood on survival of lung cancer patients [J]. Chin J Immunol, 2020, 36(2): 180–185.
- [54] LOCKE F L, FILOSTO S, CHOU J, et al. Impact of tumor microenvironment on efficacy of anti-CD19 CAR T cell therapy or chemotherapy and transplant in large B cell lymphoma [J]. Nat Med, 2024, 30(2): 507–518.
- [55] JUNE C H, O’CONNOR R S, KAWALEKAR O U, et al. CAR T cell immunotherapy for human cancer [J]. Science, 2018, 359(6382): 1361–1365.
- [56] AVALOS A M, PLOEGH H L. Early BCR events and antigen capture, processing, and loading on MHC class II on B cells [J]. Front Immunol, 2014, 5: 92.
- [57] SRINIVASAN L, SASAKI Y, CALADO D P, et al. PI₃ kinase signals BCR-dependent mature B cell survival [J]. Cell, 2009, 139(3): 573–586.
- [58] LIU X, NIE L, ZHANG Y, et al. Actin cytoskeleton vulnerability to disulfide stress mediates disulfidptosis [J]. Nat Cell Biol, 2023, 25(3): 404–414.
- [59] ZHANG W, LING Y, LI Z, et al. Peripheral and tumor-infiltrating immune cells are correlated with patient outcomes in ovarian cancer [J]. Cancer Med, 2023, 12(8): 10045–10061.
- [60] DONG Y, PI X, BARTELS-BURGAHN F, et al. Structural principles of B cell antigen receptor assembly [J]. Nature, 2022, 612(7938): 156–161.
- [61] LI D, SAKASHITA S, MORISHITA Y, et al. Binding of lactoferrin to IGBP1 triggers apoptosis in a lung adenocarcinoma cell line [J]. Anticancer Res, 2011, 31(2): 529–534.
- [62] MORBACH H, SCHICKEL J N, CUNNINGHAM-RUNDLES C, et al. CD19 controls Toll-like receptor 9 responses in human B cells [J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 137(3): 889–898.
- [63] SATO T, SHIBA-ISHII A, KIM Y, et al. miR-3941: a novel microRNA that controls IGBP1 expression and is associated with malignant progression of lung adenocarcinoma [J]. Cancer Sci, 2017, 108(3): 536–542.
- [64] LUGER D, YANG Y A, RAVIV A, et al. Expression of the B-cell receptor component CD79a on immature myeloid cells contributes to their tumor promoting effects [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e76115.
- [65] ZHANG Y, YANG M, NG D M, et al. Multi-omics data analyses construct TME and identify the immune-related prognosis signatures in human LUAD [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 21: 860–873.
- [66] ZHANG J, LIU X, HUANG Z, et al. T cell-related prognostic risk model and tumor immune environment modulation in lung adenocarcinoma based on single-cell and bulk RNA sequencing [J]. Comput Biol Med, 2023, 152: 106460.
- [67] 刘灿, 彭浩, 曾伟杰, 等. 特殊结构双靶点 CAR-T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用 [J]. 中国实验血液学杂志, 2022, 30(6): 1730–1740.
- LIU C, PENG H, ZENG W J, et al. Effect of special structure bi-specific chimeric antigen receptor T cell on tumor cells [J]. J Exp Hematol, 2022, 30(6): 1730–1740.

[收稿日期]2025-08-22