

• 论 著 •

基于稳健排序整合算法对胃癌治疗靶点及相关免疫细胞浸润分析*

周雪桐¹, 安彩艳², 张 谦^{3△}

1. 巴彦淖尔市医院消化内科, 内蒙古巴彦淖尔 015000; 2. 呼和浩特市第一医院基础与转化医学研究中心, 内蒙古呼和浩特 010030; 3. 内蒙古医科大学药学院, 内蒙古呼和浩特 010110

摘要:目的 采用稳健排序整合算法(RRA)筛选胃癌潜在的治疗和预后靶点,为胃癌的早期诊断、预后评估和诊断试剂盒的开发提供依据。**方法** 挖掘高通量基因表达数据库(GEO)中 7 套胃癌基因表达谱数据(GSE54129、GSE63089、GSE65801、GSE66229、GSE79973、GSE118897、GSE118916),筛选差异表达基因,并对差异表达基因进行基因本体论(GO)和京都基因和基因组百科全书(KEGG)功能富集分析,得到胃癌相关生物学过程和细胞信号通路。对差异表达基因结果进行蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络分析,构建蛋白互作网络,使用 RRA 法筛选网络核心基因。通过 CIBERSORT 算法进行免疫细胞浸润分析,使用 R 语言 Survival 包分析核心基因与总生存率的相关性。**结果** 通过生物信息学分析,共筛选得到 12 个网络核心基因(CHGB、COL4A1、THBS1、COL3A1、COL1A1、COL1A2、SPP1、LUM、FGG、TIMP1、VCAN 和 SPARC 基因)。免疫细胞浸润分析显示,与胃癌组织相比,22 种免疫细胞中 CD4 T 细胞在正常胃组织中占主导地位。生存分析结果表明,CHGB、COL4A1、THBS1、COL3A1、COL1A1、COL1A2、SPP1、LUM、FGG、TIMP1、VCAN 和 SPARC 在高、低表达组中 P 均小于 0.05,这些基因表达量与胃癌患者的总生存期显著相关。**结论** CD4 T 细胞在胃癌的发生发展中起重要作用,CHGB、COL4A1、THBS1、COL3A1、COL1A1、COL1A2、SPP1、LUM、FGG、TIMP1、VCAN 和 SPARC 可能成为胃癌的早期诊断和预后评估的关键靶点。

关键词:稳健排序整合算法; 胃癌治疗靶点; 核心基因; 免疫细胞浸润分析; 预后; 生物信息学

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.20.001 **中图法分类号:** R735.2

文章编号: 1673-4130(2023)20-2433-07 **文献标志码:** A

**Screening of therapeutic targets of gastric cancer and related immune cell infiltration
based on the Robust Rank Aggregation***

ZHOU Xuotong¹, AN Caiyan², ZHANG Qian^{3△}

1. Department of Gastroenterology, Bayannaer Hospital, Bayannaer, Inner Mongolia 015000, China; 2. Basic and Translational Medicine Research Center, the First Hospital of Hohhot, Hohhot, Inner Mongolia 010030, China; 3. School of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010110, China

Abstract: Objective To screen potential therapeutic and prognostic targets for gastric cancer by using Robust Rank Aggregation (RRA), so as to provide a theoretical basis for early diagnosis, prognosis evaluation and development of diagnostic test kits for gastric cancer. **Methods** A total of 7 sets of gastric cancer gene expression profiling data (GSE54129, GSE63089, GSE65801, GSE66229, GSE79973, GSE118897, GSE118916) in GEO database were mined to screen differentially expressed genes. Gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) functional enrichment analysis were performed on differentially expressed genes to obtain biological processes and cellular signaling pathways related to gastric cancer. Protein-protein interaction (PPI) analysis was performed on differential gene expression results, a protein interaction network was constructed, and RRA was used to screen the core genes of the network. CIBERSORT algorithm was used for immune cell infiltration analysis, and the correlation between core genes and overall survival rate was analyzed by using the R language Survival package. **Results** Based on the above bioinformatics analysis, a total of 12 network core genes (CHGB, COL4A1, THBS1, COL3A1, COL1A1, COL1A2, SPP1, LUM, FGG, TIMP1, VCAN, and SPARC genes) were screened. Among the 22 types of immune cells in immune cell infil-

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(31960149); 内蒙古自治区卫生健康委医疗卫生科技计划项目(202202127)。

作者简介: 周雪桐, 女, 主管护师, 主要从事消化内科相关疾病的护理与研究。△ 通信作者, E-mail: 89259584@qq.com。

tration analysis, CD4 T cells dominated in normal gastric tissue compared to gastric cancer tissue. The survival analysis results showed that *P* values of CHGB, COL4A1, THBS1, COL3A1, COL1A1, COL1A2, SPP1, LUM, FGG, TIMP1, VCAN, and SPARC in the high and low expression groups were all less than 0.05, and the expression levels of these genes were significantly correlated with the overall survival of gastric cancer patients. **Conclusion** CD4 T cells play an important role in the occurrence and development of gastric cancer. CHGB, COL4A1, THBS1, COL3A1, COL1A1, COL1A2, SPP1, LUM, FGG, TIMP1, VCAN, and SPARC may become key targets for early diagnosis and prognosis of gastric cancer.

Key words: Robust Rank Aggregation; gastric cancer therapeutic targets; core genes; immune cell infiltration analysis; prognosis; bioinformatics analysis

胃癌是中国乃至世界范围内最常见的恶性肿瘤之一。有研究显示,胃癌与肺癌和乳腺癌占据了 50% 的新发癌症病例^[1],已成为全球关注的焦点医疗问题^[2],并且绝大多数胃癌患者在被确诊时已经进入进展期,失去了最佳手术治疗机会。因此,胃癌的早期诊断和预后评估意义重大。稳健排序整合算法(RRA)是由爱沙尼亚学者 Raivo Kolde 等提出的一种利用概率模型整合排序列表的分析方法。该算法可以使用 R 语言中的核心函数“Robust Rank Aggreg”包来实现^[3]。本研究利用高通量基因表达数据库(GEO)中的 7 套胃癌基因芯片表达谱数据集(GSE54129、GSE63089、GSE65801、GSE66229、GSE79973、GSE118897、GSE118916),采用基于 RRA 算法的多步骤生物信息学分析方法鉴定差异表达基因,并分析其在胃癌发生和发展中的分子生物学功能,以期为后续胃癌早期诊断预后模型的构建、实验验证、机制研究和胃癌早期诊断试剂盒的开发提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 资料来源 在 GEO(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中检索胃癌相关基因表达谱数据。在数据库的检索框中,首先输入“gastric cancer”,然后点击“Search”进行检索。基因表达芯片选择标准如下:(1)数据集为胃癌组织样本;(2)样本同时包含胃癌组织及正常组织;(3)数据类型为基因表达谱;(4)数据的组织来源为人源样本;(5)数据集的样本量 ≥ 10 例。根据以上筛选条件,最终筛选得到了 7 套符合要求的 GEO 胃癌芯片表达谱数据。这些数据集分别是 GSE54129、GSE63089、GSE65801、GSE66229、GSE79973、GSE118897 和 GSE118916。

1.2 方法

1.2.1 胃癌表达谱数据预处理 胃癌基因表达谱数据通过数据清洗、标准化和转换等步骤,获得数据表达矩阵并进行后续的差异分析。

1.2.2 差异基因筛选 使用 R 语言 limma 包,根据差异倍数(FC)的对数的绝对值 $|\log_2(FC)| > 1$,并且满足错误发现率(FDR) < 0.05 分析。为了观察 FDR 和 FC 之间的关系,利用火山图进行可视化,并按照每

个基因的变化倍数对结果进行排序,以便进行后续的分析。

1.2.3 RRA 分析 根据每个数据集中基因的 FC 对上调和下调的基因进行排名。然后,使用 R 包根据 7 套数据集中基因的排名来获取稳健的差异表达基因(DEGs)。

1.2.4 功能富集分析 针对 1.2.3 中获取稳健的 DEGs,利用 R 语言的 clusterProfiler 包进行基因本体论(GO)和京都基因和基因组百科全书(KEGG)富集分析,并生成可视化结果,如富集柱状图和通路图。

1.2.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络构建和可视化 将稳健的差异表达基因(robust DEGs)上传到 STRING 在线数据库,并选择了置信度大于 0.9 作为筛选标准。通过 Cytoscape(版本 3.6.1)软件,生成 PPI 网络,使用 Cytoscape 插件 MCODE 来筛选 PPI 网络中的显著模块。

1.2.6 核心基因筛选 使用 10 种拓扑分析算法(MCC、DMNC、MNC、Degree、EPC、BottleNeck、Eccentricity、Closeness、Radiality、Betweenness)对前 50 个基因进行排名,10 种算法的基因取交集得到核心基因。

1.2.7 免疫细胞浸润分析 通过 CIBERSORT 算法将归一化的基因表达矩阵转换成 22 种免疫细胞矩阵。根据 $P < 0.05$ 的标准对免疫细胞矩阵进行过滤,然后用 CIBERSORT 算法识别正常组织和胃癌样本之间 22 种免疫细胞的相对表达,并进行主成分分析(PCA)以确定正常组织和胃癌组织之间的差异。

1.2.8 癌症基因组图谱(TCGA)数据库胃癌基因表达谱数据下载 在 TCGA(<https://cancergenome.nih.gov/>)数据库中以“gastric cancer”为关键词进行检索。对 TCGA 数据库中的胃癌数据进行如下筛选:(1)病例,选择 TCGA-STAD(Stomach adenocarcinoma);(2)文件中的数据分类,选择转录组谱(Transcriptome profiling);(3)数据类型,选择基因表达定量;(4)实验策略,选择 RNA 测序(RNA-seq);(5)工作流类型,选择 HTSeq-FPKM。随后,下载胃癌表达谱数据和临床数据。

1.2.9 统计学处理 根据 $|\log_2(FC)| > 1$ 且 FDR $<$

0.05 筛选稳定的 DEGs。采用多因素 COX 比例风险回归分析方法,建立具有预后价值的胃癌核心基因评估模型。利用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)预测胃癌患者 10 年生存率,使用 Kaplan-Meier 生存曲线来比较不同组之间生存率的差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

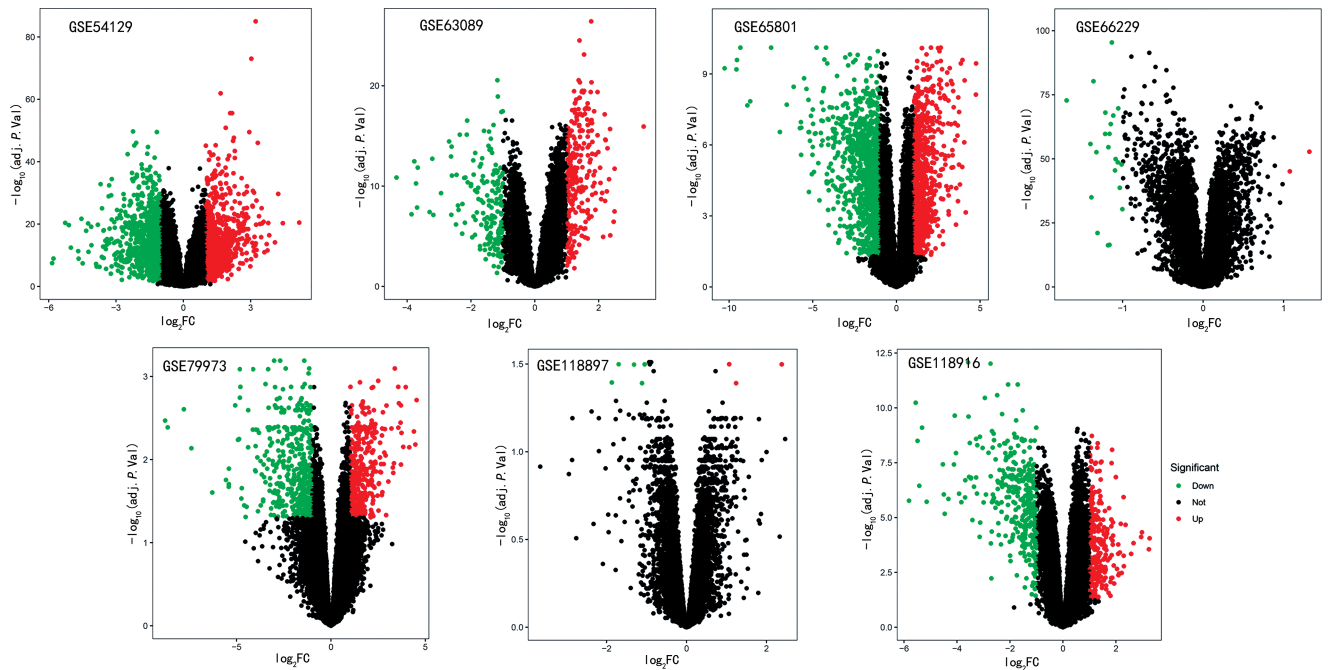
2 结果

2.1 胃癌 GEO 基因表达芯片数据集筛选 根据前期对 GEO 数据集的严格筛选条件,获得 7 套胃癌基因表达数据,总样本量为 756 例。其中,胃癌样本为 523 例,正常样本为 233 例。7 套胃癌基因芯片表达

数据中上调基因和下调基因的数量分布情况见表 1。使用火山图(图 1)显示了差异基因在各个数据集分布情况,红色表示上调基因和绿色表示下调基因。

表 1 各 GEO 基因芯片表达数据差异基因分布(n)

序号	GEO 编号	差异基因总数	上调基因	下调基因
1	GSE54129	1 793	894	899
2	GSE63089	435	257	178
3	GSE65801	2 222	1 082	1 140
4	GSE66229	26	2	24
5	GSE79973	857	410	447
6	GSE118897	8	3	5
7	GSE118916	625	280	345



注:Significant,显著性;Down,下调;Up,上调;Not,不显著。

图 1 各组基因表达芯片数据火山图

2.2 Robust rank aggregation 算法筛选胃癌差异表达基因 选择 $FDR < 0.05$ 且差异变化倍数 > 1 作为最终的差异表达基因。经过筛选,共计得到 344 个显著差异表达基因,其中包括 126 个显著上调基因和 218 个显著下调基因。为了说明这些基因在 7 套胃癌数据集的表达模式一致性,绘制了排名最显著的前 20 个基因的表达谱热图,见图 2。

2.3 差异基因功能及通路富集 对差异基因进行功能和通路富集分析,GO 功能富集分析结果显示,在生物学过程分类上,差异表达基因的主要富集于细胞外基质组织,在细胞组分分类上,这些基因显著富集于细胞外基质,内质网和基底膜等,同时,这些差异表达基因在分子功能分类上显著富集于受体和配体的调节功能;通过 KEGG 通路富集,分析发现,表达差异基因显著富集于蛋白的消化和吸收、胃酸分泌、化学致癌及其他物质能量代谢途径。

2.4 DEGs 的 PPI 网络构建 将 344 个差异基因导

入 STRING 数据库,来观察基因 PPI 网络,并使用 R 语言插件 MCODE 进行分析构建子网络,其中,红色表示上调基因,绿色表示下调基因,见图 3。

2.5 核心基因筛选 使用 MCC、DMNC、MNC、Degree、EPC、BottleNeck、EcCentricity、Closeness、Radiality、Betweenness 10 种拓扑分析算法对前 50 个基因进行排名,10 种算法的基因取交集得到核心基因,分别是:CHGB、COL4A1、THBS1、COL3A1、COL1A1、COL1A2、SPP1、LUM、FGG、TIMP1、VCAN 和 SPARC。

2.6 免疫细胞浸润分析 使用 CIBERSORT 算法,胃癌组织中 22 种免疫细胞种类(图 4A)。与其他免疫细胞相比,CD4 T 细胞在胃癌组织中表达较低,而在正常胃组织中表达较高(图 4B)。以上结果表明,CD4 T 细胞对于胃癌的发生发展可能起着至关重要的作用。此外,本研究还构建了可视化小提琴图以证明上述发现(图 4C)。PCA 图(图 4D)显示,在正常胃组织和胃癌组织中免疫细胞浸润具有个体差异。

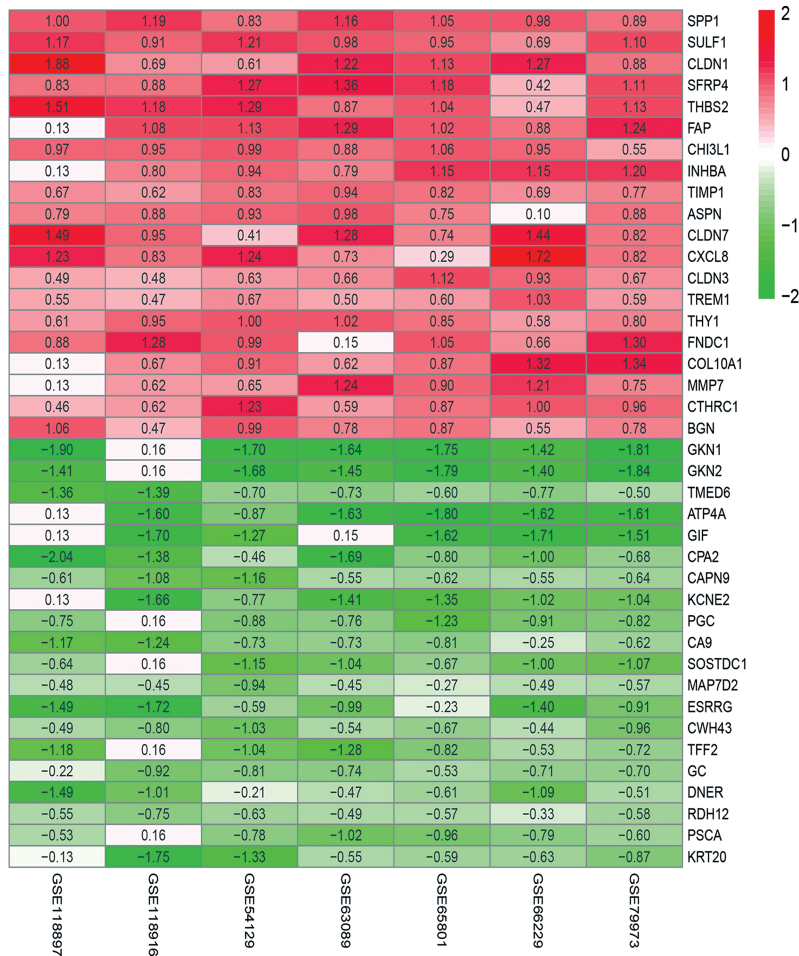
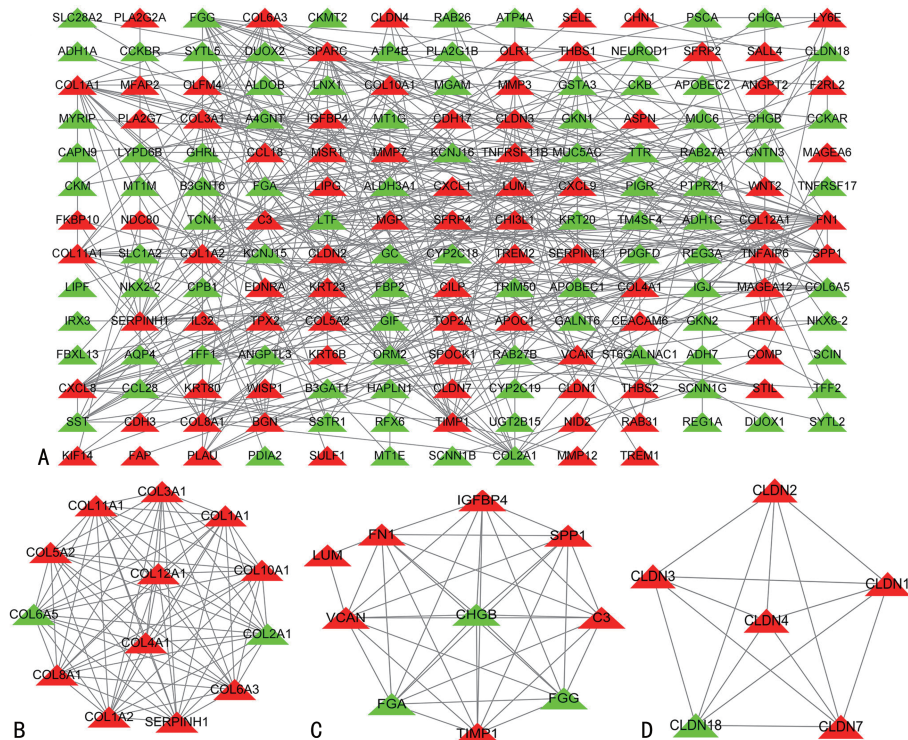


图 2 RRA 算法筛选的胃癌 DEGs



注:A 为 344 个差异基因 PPI 网络;B、C、D 为子网络;红色表示上调基因,绿色表示下调基因。

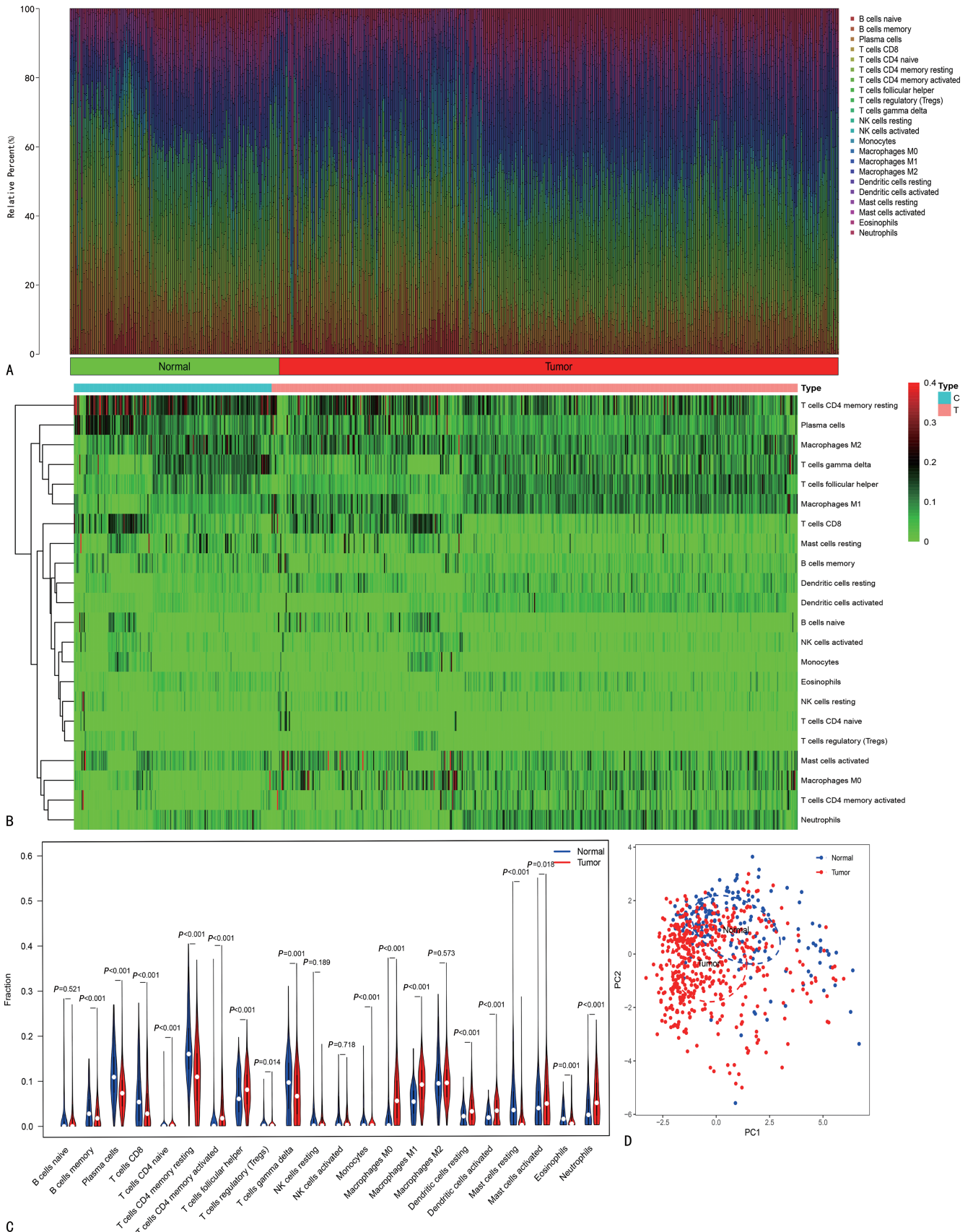
图 3 差异基因 PPI 网络

2.7 生存分析 使用 R 语言 Survival 包分析 12 个核心基因与患者总生存率的相关性,将患者样本分为高、

低表达两组,以获得 Kaplan-Meier 生存曲线。生存曲线分析结果表明,CHGB($P = 0.008$)、COL4A1($P =$

0.001)、THBS1 ($P = 0.004$)、COL3A1 ($P = 0.002$)、COL1A1 ($P = 0.010$)、COL1A2 ($P = 0.009$)、SPP1 ($P = 0.045$)、LUM ($P = 0.006$)、FGG ($P < 0.001$)、TIMP1

($P = 0.013$)、VCAN ($P < 0.001$)和 SPARC ($P = 0.003$) 在高、低表达组间相比, P 值均小于 0.05, 说明这些基因高、低表达与胃癌患者的总生存期显著相关。



注:A 为胃癌组织中 22 种免疫细胞种类;B 为 CD4 T 细胞表达情况;C 为可视化小提琴图;D 为 PCA 图;Normal, 正常胃组织;Tumor, 胃癌组织。

图 4 免疫细胞浸润分析

3 讨 论

根据 2015 年的中国癌症统计数据,胃癌是中国乃至世界范围内发病率和死亡率最高的四种癌症之一^[4-5]。很多胃癌患者在被诊断时已经处于进展期,错过了最佳的手术切除的机会,晚期和进展期胃癌患者的 5 年总生存率较低^[6]。因此,挖掘和寻找关键的潜在胃癌治疗和预后的标志物具有极其重要的意义。

生物信息学技术和方法的不断发展推动了人们对恶性肿瘤大数据挖掘研究的认知和理解。通过基因芯片、RNA-seq 技术及公开数据库,如 GEO 和 TCGA 的应用,研究人员能够从转录组、蛋白组和其他组学层面更深入地了解癌症的发生和发展机制。本研究利用了 GEO 数据库中的 7 个胃癌基因芯片表达谱数据集(GSE54129、GSE63089、GSE65801、GSE66229、GSE79973、GSE118897、GSE118916)。通过 RRA 算法的多步骤生物信息学分析方法,初步鉴定出 344 个显著的稳健差异表达基因,其中包括 126 个上调表达基因和 218 个下调表达基因。同时,通过经典的生物信息学注释和富集分析方法筛选出 12 个核心基因(CHGB、COL4A1、THBS1、COL3A1、COL1A1、COL1A2、SPP1、LUM、FGG、TIMP1、VCAN 和 SPARC)。之后,利用逐步多因素 COX 风险比例模型构建了胃癌核心基因的预后评估模型,结果发现这些基因在高、低表达组中 *P* 值均小于 0.05,说明这些基因高低表达组与胃癌患者的总生存期显著相关。免疫细胞浸润结果表明,与其他免疫细胞相比,CD4 T 细胞在胃癌组织中表达较低,而在正常胃组织中表达较高,表明 CD4 T 细胞对于胃癌的发生发展可能起着至关重要的作用^[7]。在胃癌发展的过程中,CD4 T 细胞的功能和数量可以受到多种因素的影响^[8]。免疫系统中的 CD4 T 细胞可以识别和攻击癌细胞,发挥抗癌免疫应答的作用^[9];其能够激活其他免疫细胞,如 CD8 T 细胞和自然杀伤细胞,增强其对癌细胞的杀伤效应^[10]。此外,CD4 T 细胞还可以产生细胞因子,如干扰素 γ 和肿瘤坏死因子,抑制癌细胞的增殖和生存^[11]。癌细胞和其他免疫抑制细胞,如调节性 T 细胞(Treg 细胞)和肿瘤相关巨噬细胞,可以释放免疫抑制因子,限制 CD4 T 细胞的功能和增殖^[12]。这种抑制性微环境可以导致免疫耐受和免疫逃逸,使得胃癌细胞能够避免免疫系统的攻击。

CHGB、COL4A1、THBS1、COL3A1、COL1A1、COL1A2、SPP1、LUM、FGG、TIMP1、VCAN 和 SPARC 可能成为胃癌的早期诊断和预后的关键靶点。CHGB 属于一种特异性蛋白质,它在神经内分泌细胞中起到储存和释放激素的作用。有研究发现,高表达的 CHGB 基因与胃癌的恶性生物学行为如侵袭和转移相关。此外,CHGB 也被认为参与了胃癌细胞的血管生成和肿瘤微环境的调节^[13]。COL4A1 是编码胶原蛋白 IV $\alpha 1$ 链的基因,可以与其他细胞外基质分子相互作用,调节肿瘤细胞与基质的相互作用,从而影响胃癌的浸润和转移能力^[14]。THBS1 是一种细胞

外基质蛋白质,具有调节细胞-细胞和细胞-基质相互作用的功能,THBS1 可以影响肿瘤微环境中的血管生成过程,为胃癌的生长和转移提供支持^[15];COL3A1 是编码胶原蛋白 III $\alpha 1$ 链的基因,其在组织的弹性和稳定性中发挥关键作用。COL1A1 和 COL1A2 分别是编码胶原蛋白 I $\alpha 1$ 链和编码胶原蛋白 I $\alpha 2$ 链的基因。COL3A1、COL1A1、COL1A2 与胃癌细胞的增殖、迁移、凋亡和侵袭密切相关^[16]。SPP1 可通过激活 PI3K/AKT 信号通路抑制胃癌细胞的增殖、侵袭、转移和上皮间质转化^[17]。LUM 是一种编码骨架蛋白的基因,LUM 在细胞外基质中发挥重要的调节作用,并参与多种生物学过程,是弥漫型胃癌的核心基因^[18]。FGG 是人类体内的一种蛋白质,属于纤维蛋白原家族的成员之一,在肿瘤细胞中通过激活 EMT 信号通路,促进癌细胞的恶性侵袭,与肿瘤细胞的早期浸润和术后复发密切相关^[13]。TIMP1 是一种由 TIMP1 基因编码的蛋白质,TIMP1 通过抑制金属蛋白酶的活性,参与调节细胞外基质的降解和重建,血清 TIMP1 水平升高与胃癌患者预后不良相关,因此,高表达的 TIMP1 是患者预后不良的独立衡量指征^[19]。VCAN 是一种编码大分子基质蛋白的基因,在细胞外基质中起着重要的调节作用,VCAN 基因的表达与特定免疫细胞 CD4⁺ T、CD8⁺ T 和免疫分子如 CD2、CD3D 和 CD3E 密切相关^[20]。SPARC 是一种由细胞分泌的酸性且富含半胱氨酸的蛋白质,在肿瘤进展的不同阶段可参与细胞外基质的重塑过程,充当肿瘤抑制或启动的因子^[21]。

本研究在分析和筛选过程中采取了循序渐进、系统并具有逻辑性的方法,然而,在深入分析时需要注意以下问题和不足之处:首先,后续根据临床样本,采用实时荧光定量 PCR(qPCR)和蛋白质印迹(Western blotting)来验证上述差异表达基因的结果;其次,在临床样本中,应用该基因模型来评估胃癌患者的预后时,需要进行相应的检测。这将有助于确定该基因模型在不同样本集群中的适用性,还可以探索这些差异表达基因在胃癌发生发展中的功能和机制,从而更好地理解其生物学意义。

综上所述,CD4 T 细胞在胃癌的发生发展中起着重要作用,CHGB、COL4A1、THBS1、COL3A1、COL1A1、COL1A2、SPP1、LUM、FGG、TIMP1、VCAN 和 SPARC 可能为胃癌的早期诊断和预后的关键靶点。研究这些基因在胃癌发生和发展中的分子生物学功能,可为后续胃癌早期诊断预后模型的构建、实验验证、机制研究和胃癌早期诊断试剂盒的开发提供了理论依据。

参考文献

- [1] 陈刚,王卿.“被围观的私语”:癌症经验网络自我叙事的能动性书写、叙事治疗与意义生产[J]. 学术研究,2023(2):51-57.
- [2] 赫捷,陈万青,李兆申,等.中国胃癌筛查与早诊早治指南(2022,北京)[J]. 中国肿瘤,2022,31(7):488-527.
- [3] 王建茹,彭广操,朱明军.基于 GEO 数(下转第 2446 页)

- [16] ROBLING A G, BONEWALD L F. The osteocyte: new insights[J]. *Annu Rev Physiol*, 2020, 82: 485-506.
- [17] LI F, TAN Q, LI F, et al. Hypoxia-induced Wnt/beta-catenin signaling activation in subchondral bone osteoblasts leads to an osteoarthritis-like phenotype of chondrocytes in articular cartilage[J]. *Front Mol Biosci*, 2023, 10: 1057154.
- [18] STEGEN S, STOCKMANS I, MOERMANS K, et al. Osteocytic oxygen sensing controls bone mass through epigenetic regulation of sclerostin[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 2557.
- [19] GENETOS D C, TOUPADAKIS C A, RAHEJA L F, et al. Hypoxia decreases sclerostin expression and increases Wnt signaling in osteoblasts [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(2): 457-467.
- [20] ROY N H, MAMMADLI M, BURKHARDT J K, et al. CrkL is required for donor T cell migration to GvHD target organs[J]. *Oncotarget*, 2020, 11(17): 1505-1514.
- [21] ZHANG Z S, YANG D Y, FU Y B, et al. Knockdown of CkrL by shRNA deteriorates hypoxia/reoxygenation-induced H9C2 cardiomyocyte apoptosis and survival inhibition via Bax and downregulation of P-Erk1/2[J]. *Cell Biochem Funct*, 2015, 33(2): 80-88.
- [22] FAIX J, ROTTNER K. Ena/VASP proteins in cell edge protrusion, migration and adhesion[J]. *J Cell Sci*, 2022, 135(6): jcs259226.
- [23] LIU Z, WANG Y, DOU C, et al. Hypoxia-induced up-regulation of VASP promotes invasiveness and metastasis of hepatocellular carcinoma[J]. *Theranostics*, 2018, 8(17): 4649-4663.
- [24] OKA S I, TITUS A S, ZABLOCKI D, et al. Molecular properties and regulation of NAD⁺ kinase (NADK)[J]. *Redox Biol*, 2023, 59: 102561.
- [25] GROSE J H, JOSS L, VELICK S F, et al. Evidence that feedback inhibition of NAD kinase controls responses to oxidative stress[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(20): 7601-7606.
- [26] NING F, TAKEDA K, SCHEDEL M, et al. Hypoxia enhances CD8⁺ TC2 cell-dependent airway hyperresponsiveness and inflammation through hypoxia-inducible factor 1 α [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 143(6): 2026-2037.
- [27] ZHANG W Y, LIANG H Y, YANG C, et al. Sos recruitment system for the analysis of the interaction between sulfatase-modifying factor 2 subtypes and interleukin-13 [J]. *Genet Mol Res*, 2013, 12(4): 5664-5672.
- [28] IKEDA R, FURUKAWA T, KITAZONO M, et al. Molecular basis for the inhibition of hypoxia-induced apoptosis by 2-deoxy-D-ribose[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 291(4): 806-812.

(收稿日期: 2023-02-12 修回日期: 2023-06-13)

(上接第 2438 页)

- 据库和生物信息学分析筛选小鼠心肌缺血再灌注损伤相关的潜在枢纽基因[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2022, 42(1): 51-62.
- [4] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读 [J/CD]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2021, 7(2): 1-14.
- [5] 赵仁成, 林子棠, 余卫军, 等. 2017—2019 年深圳市宝安区 40~74 岁常住居民五癌风险流行状况分析[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2020, 34(4): 315-320.
- [6] 杨浩, 王军, 严雪琴, 等. 血清 CXC 趋化因子受体 5 和血小板内皮细胞黏附分子-1 对胃癌的诊断和预后评估价值 [J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(5): 576-581.
- [7] 吴旭, 宋旭东, 陶国全. 外周 T 淋巴细胞亚群在胃癌预后评估中的研究进展[J]. *医学综述*, 2022, 28(3): 505-509.
- [8] 王华. 间充质干细胞及其来源的胞外囊泡[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(3): 354-363.
- [9] 陈亦琦, 顾津菁, 丁晓凌, 等. 运动调节 T 细胞抗肿瘤免疫应答研究进展[J]. *中国运动医学杂志*, 2023, 42(2): 141-151.
- [10] 段红霞, 熊朝亮, 景林, 等. CD146 三十年研究的回顾与展望[J]. *中国科学: 生命科学*, 2020, 50(12): 1339-1387.
- [11] 刘慧, 李丽, 刘洋汉, 等. 肿瘤相关巨噬细胞靶向治疗研究进展[J]. *广西师范大学学报(自然科学版)*, 2022, 40(5): 286-299.
- [12] 陈希琦, 解广东, 荣宝海, 等. 中医药调控胃癌免疫细胞的研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2022, 28(3): 425-428.
- [13] 宋厚盼, 刘恒铭, 仇婧玥, 等. 胃癌发病关键基因调控网络构建及其靶向治疗中药活性成分筛选研究[J]. *中草药*, 2021, 52(22): 6939-6952.
- [14] 鲁修明, 李小祺, 徐皓, 等. COL4A1 是胃腺癌患者预后不良的独立预测因素[J]. *中国免疫学杂志*, 2023, 39(1): 123-130.
- [15] 包楠丁, 贾永峰. THBS1 在肿瘤中作用的研究进展[J]. *标记免疫分析与临床*, 2021, 28(4): 703-707.
- [16] 唐效成, 吴君辉, 林昌伟. 基于数据挖掘分析 COL1A1 在胃腺癌中的表达及意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(9): 1543-1546.
- [17] 王芮, 沈雨苗, 赵爱光. 基于胃癌关键基因的中药抗肿瘤研究现状分析[J]. *中医杂志*, 2022, 63(23): 2239-2245.
- [18] 李戴牟, 吴留成, 梁榜辉, 等. 基于转录组测序分析弥漫型胃癌特征及其核心基因 LUM 的表达[J]. *中国癌症防治杂志*, 2022, 14(2): 160-166.
- [19] 孙国岩, 李晓飞, 吴贺明, 等. TIMP1 在胃癌中的表达及作用机制的多数据库分析和实验研究[J]. *中国现代普通外科进展*, 2022, 25(4): 253-258.
- [20] 张谦, 梁鱼, 安彩艳. 基于 TCGA 和 GEO 数据库探讨 VCAN 基因及其甲基化在胃癌预后判断中的价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(4): 388-393.
- [21] 李杨, 吴继锋, 赵文娣, 等. 胃癌组织中 SPARC、MMP-9 的表达及意义[J]. *山东医药*, 2015, 55(44): 48-50.

(收稿日期: 2023-04-02 修回日期: 2023-05-24)