

多组学整合分析识别胃癌预后标志物 MAGEA3、VWCE 及其肿瘤微环境调控作用

王文波* 赵永奎#

内蒙古自治区赤峰市医院普外科(024000)

背景:胃癌是全球最常见的消化道恶性肿瘤之一,发展受多因素驱动,目前有效的分子标志物仍较有限,制约了精准预后评估和个体化治疗的临床需求。**目的:**通过整合多组学数据,识别与胃癌发生、发展和预后相关的关键基因,并探讨其在肿瘤微环境中的表达特征。**方法:**基于TCGA-STAD队列的转录组数据,进行差异表达基因(DEGs)分析和加权基因共表达网络分析(WGCNA),取交集获得候选关键基因,随后对交集基因进行GO和KEGG富集分析。进一步通过单因素Cox回归和LASSO回归分析筛选预后相关基因,并利用Kaplan-Meier法验证其预后评估价值。联合GEO单细胞数据集GSE167297,分析关键基因在胃癌微环境各细胞亚群中的表达分布。培养人胃癌细胞株HGC-27和AGS,分别构建MAGEA3过表达和VWCE敲低的稳转细胞株,以实时定量PCR法检测MAGEA3和VWCE mRNA表达水平,CCK-8法检测细胞增殖,流式细胞术检测细胞凋亡情况。**结果:**WGCNA识别出与胃癌组织显著正相关的MEblue模块;共筛选出4 514个DEGs,两者交集得到511个候选基因,富集分析显示这些基因参与细胞周期、DNA复制、p53信号通路等生物学过程。单因素Cox-LASSO回归分析筛选出14个与总生存显著相关的基因,其中MAGEA3和VWCE高表达组提示患者预后不良($P<0.05$)。单细胞分析进一步揭示MAGEA3和VWCE在肿瘤相关成纤维细胞中高表达。在HGC-27细胞中,与阴性对照组相比,过表达MAGEA3组的mRNA表达水平显著上调(P 均 <0.01),细胞活力显著增加(P 均 <0.01),同时细胞凋亡受到抑制;而在AGS细胞中,与阴性对照组相比,敲低VWCE组的mRNA表达水平显著下调(P 均 <0.01),细胞活力显著降低(P 均 <0.001),且细胞凋亡增加。**结论:**MAGEA3和VWCE可能作为胃癌潜在的预后生物学标志物。

关键词 胃肿瘤; 生存分析; 差异表达基因; WGCNA; MAGEA3; VWCE

Identification of MAGEA3 and VWCE as Prognostic Biomarkers in Gastric Cancer and Their Roles in Tumor Microenvironment Based on Multi - omics Integration Analysis WANG Wenbo, ZHAO Yongkui. Department of Surgery, Chifeng Municipal Hospital of Inner Mongolia, Chifeng, Inner Mongolia (024000)

Correspondence to: ZHAO Yongkui, Email: 13904769142@163.com

Background: Gastric cancer is one of the most common malignant tumors of the digestive system worldwide. Its development is driven by multiple factors. However, effective molecular biomarkers remain limited, which constrains accurate prognosis assessment and personalized treatment. **Aims:** To identify key genes associated with the initiation, progression, and prognosis of gastric cancer by integrating multi-omics data, and to explore their expression characteristics within the tumor microenvironment. **Methods:** Based on transcriptomic data from the TCGA-STAD cohort, differentially expressed genes (DEGs) were identified and a weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) was performed. The intersection of the results was taken to obtain candidate key genes, which were then subjected to GO and KEGG enrichment analyses. Prognosis-related genes were further screened using univariate Cox regression and LASSO regression analyses, and their prognostic values were validated using Kaplan-Meier method. The single-cell dataset GSE167297 from GEO was utilized to analyze the expression distribution of key genes within cellular subpopulations of the gastric cancer microenvironment. Human gastric cancer cell lines HGC-27 and AGS were cultured, and stable cell lines with MAGEA3 overexpression and VWCE knockdown were constructed, respectively. Real-time quantitative PCR was used to detect the mRNA expression levels of MAGEA3 and VWCE. Cell proliferation was assessed using CCK-8 assay, and cell apoptosis

was examined via flow cytometry. **Results:** WGCNA identified the MEblue module as being significantly positively correlated with gastric cancer tissue. A total of 4 514 DEGs were screened, and their intersection with the module genes yielded 511 candidate genes. Enrichment analysis indicated their involvement in processes such as the cell cycle, DNA replication, and p53 signaling pathway. Univariate Cox-LASSO regression analyses identified 14 genes significantly associated with overall survival. Among these, high expressions of MAGEA3 and VWCE predicted poor prognosis in patients ($P<0.05$). Single-cell analysis further revealed high expressions of MAGEA3 and VWCE in cancer-associated fibroblasts. In HGC-27 cells, compared to the negative control group, the overexpression group showed significantly upregulated MAGEA3 mRNA expression level (all $P<0.01$), significantly increased cell viability (all $P<0.01$), and inhibited apoptosis. In AGS cells, compared to the negative control group, the knockdown group exhibited significantly downregulated VWCE mRNA expression level (all $P<0.01$), significantly reduced cell viability at all time points (all $P<0.001$), and increased apoptosis. **Conclusions:** MAGEA3 and VWCE may serve as potential prognostic biomarkers for gastric cancer.

Key words Stomach Neoplasms; Survival Analysis; Differentially Expressed Genes; WGCNA; MAGEA3; VWCE

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率居高不下。其流行病学特征呈现显著的地区和种族差异^[1-5]。随着诊断技术的进步和治疗策略的不断优化^[6-8],胃癌患者的生存预后得到了一定程度的改善,但总体5年生存率仍不理想,且患者间的预后存在巨大异质性。因此,精确评估患者预后、深入探索胃癌发生、发展的分子机制,并寻找可靠的预后标志物,对于实现胃癌的个体化精准治疗、改善患者生存结局至关重要。

近年来,高通量测序技术的发展,利用生物信息学方法挖掘癌症基因组数据已成为解析胃癌分子特征的重要手段,为相关研究提供了强有力机遇。在胃癌生存分析的统计模型中,Cox比例风险模型仍是核心工具,而基于LASSO回归等机器学习算法构建的多基因预后特征模型展现出强大的风险分层和预测能力^[9-10]。同时,人工智能和深度学习技术在胃癌影像学 and 病理学预后预测中取得了令人瞩目的成果^[11],预示着数据驱动精准医学时代的到来。

然而,多数报道仅聚焦于单一组学数据,这些基因的生物学功能以及在不同细胞类型中的表达模式尚需在多维度数据中进行交叉验证和深入阐释。加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)等方法能有效识别与疾病表型高度相关的基因模块^[12]。然而,将其与差异表达分析系统结合,并进一步在单细胞分辨率下验证关键基因表达特征的研究策略,在胃癌领域仍有待推广。肿瘤微环境,尤其是肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)在胃

癌进展中的作用日益受到关注,但在其中发挥核心作用的关键基因尚有待阐明。

基于以上背景,本研究拟通过整合多组学数据和前沿生物信息学方法,系统筛选与胃癌预后密切相关的靶基因,旨在为胃癌的精准治疗提供新的标志物,并为临床决策提供更准确的预后信息。

材料与方法

一、数据获取和预处理

本研究的Bulk转录组数据来源于TCGA(The Cancer Genome Atlas)数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)中的胃腺癌(Stomach Adenocarcinoma, STAD)队列,包括胃癌组织及其对应正常组织的RNA测序数据和临床信息。原始数据以HTSeq-Counts格式下载,经质控和标准化后与临床资料匹配,用于后续分析。单细胞转录组数据来源于GEO(Gene Expression Omnibus)数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中的公开数据集GSE167297,该数据集包含5例胃癌患者的单细胞RNA测序数据。使用Harmony包进行整合和去批次处理,以消除样本间技术变异,供后续联合分析使用。

二、差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs)分析

使用DESeq2包(v1.44.0)对TCGA-STAD数据集中肿瘤组织与正常组织的DEGs进行分析。首先通过DESeqDataSetFromMatrix函数构建表达矩阵对象,对数据进行标准化和离散度估计,并采用负二项分布模型计算差异表达水平。DEGs筛选标准设定

为 $|\log_2FC|>1$ 且校正后 $P<0.05$ (Benjamini-Hochberg法)。差异分析结果通过ggplot2(v3.5.2)和pheatmap(v1.0.13)包绘制火山图和热图进行可视化。

三、WGCNA

为识别与胃癌发生相关的基因模块,使用WGCNA包(v1.73)对TCGA-STAD转录组数据进行分析。分析前对低表达基因进行过滤,并对样本间的欧氏距离聚类以检测异常样本。随后利用函数pickSoftThreshold计算不同软阈值下的无尺度拓扑拟合指数(R^2)和平均连通性(mean connectivity)。通过比较不同软阈值(β 值)下的 R^2 和平均连通性变化,最终选择 $\beta=16$ 作为最优软阈值。在 $\beta=16$ 时, R^2 满足无尺度拟合度标准(≥ 0.85),且平均连通性与网络连通性达到平衡。较低的 β 值(如9、10)虽能满足 R^2 要求,但其对应网络模块与目标表型的相关性较弱,无法有效筛选出与表型关联的关键基因。 $\beta=16$ 下的网络聚类能力更强,成功识别多个与胃癌表型显著相关的模块。基于此阈值计算邻接矩阵,并转换为拓扑重叠矩阵(topological overlap matrix),再通过层次聚类识别共表达模块。采用动态树剪切算法(dynamic tree cut)进行模块划分,最小模块基因数设为30。随后计算各模块特征基因(module eigengene, ME)与临床表型(肿瘤或正常)的相关性,筛选与胃癌组织最密切相关的模块,并提取该模块基因用于后续分析。

四、交集基因筛选和功能富集分析

将DEGs与WGCNA得到的肿瘤相关模块基因取交集,获得候选关键基因集。利用R包clusterProfiler 4.12.6和org.Hs.eg.db 3.19.1对交集基因进行GO和KEGG富集分析。GO富集分析涵盖分子功能(molecular function)、细胞组分(cellular component)和生物过程(biological process)三个类别,采用enrichGO()函数进行富集计算,阈值设定为原始 $P<0.05$ 且校正后 $Q<0.05$ 。KEGG通路富集分析通过enrichKEGG()函数完成,筛选显著富集的信号通路并进行可视化。利用ggplot2和enrichplot包绘制气泡图和条形图,以揭示交集基因在胃癌进展中的潜在生物学功能和通路机制。

五、关键基因筛选和生存分析

将交集基因纳入R包survival 3.8-3进行单因素Cox回归分析,以筛选与患者总生存显著相关的基因($P<0.05$)。随后使用glmnet包 4.1-8进行LASSO回归分析,通过10折交叉验证确定最优惩罚系数

λ ,从而控制模型过拟合。最终筛选出14个候选特征基因。对其中 $HR>1$ 的基因进一步进行Kaplan-Meier生存分析,并使用survminer 0.5.0包绘制生存曲线,以log-rank检验评估其对患者预后的影响。

六、单细胞RNA测序数据分析

利用R包Seurat 5.0.1对GSE167297单细胞数据展开分析。首先进行质量控制,移除检测基因数少于300或线粒体基因比例超过15%的低质量细胞。然后采用“LogNormalize”方法对数据进行归一化处理,缩放因子设定为 1×10^4 ,并选取前2000个高变基因用于下游分析。接着使用主成分分析(principal component analysis, PCA)对数据进行降维,并基于前20个主成分构建细胞共享最近邻(shared nearest neighbor, SNN)图,采用Louvain算法进行细胞聚类分析。随后采用统一流形近似投影(uniform manifold approximation and projection, UMAP)和 t 分布随机邻域嵌入(t -distributed stochastic neighbor embedding, t -SNE)方法对聚类结果进行可视化。细胞类型注释基于已知标志基因(marker genes)和相关文献,识别主要细胞亚群,包括上皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞、内皮细胞等。最后使用Feature-Plot、DimPlot函数展示关键基因在各细胞亚群中的表达分布,验证其在胃癌微环境中的潜在作用。

七、细胞培养和流式细胞术分析

培养人胃癌细胞株HGC-27和AGS[中国科学院细胞库(上海)],构建HGC-27细胞MAGEA3过表达稳转株、AGS细胞VWCE敲低稳转株(转染试剂Lipofectamine™ 3000,购自Invitrogen公司),并设立阴性对照组和空白对照组。使用NovoCyte流式细胞仪进行检测,并通过NovoExpress软件v1.4.1分析细胞周期分布和凋亡情况。实验独立重复3次。

八、实时定量PCR法

使用TRIzol试剂(Invitrogen公司)从处于对数生长期的HGC-27、AGS及其相应转染细胞中提取获得总RNA。随后利用PrimeScript RT Master Mix (Takara Bio Inc.)试剂盒将1 μ g总RNA反转录为cDNA。以cDNA为模板,使用TB Green Premix Ex Taq II (Takara Bio Inc.)试剂盒在QuantStudio 5实时荧光定量PCR系统(Applied Biosystems)上进行扩增。反应过程:95 $^{\circ}$ C预变性30 s;95 $^{\circ}$ C变性5 s,60 $^{\circ}$ C退火/延伸30 s,共40个循环。以GAPDH为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量。实验独立重复3次,每次设置3个技术重复。

九、细胞增殖实验

将处于对数生长期的转染后细胞以每孔 2×10^3 个的密度接种于 96 孔板中。分别在培养 24、48 和 72 h 后,每孔加入 $10 \mu\text{L}$ CCK-8 试剂(Dojindo),并于 37°C 孵育 2 h。随后使用酶标仪(BioTek)在 450 nm 波长下测量各孔的吸光度值(A 值),每个实验组设置 5 个复孔。实验独立重复 3 次。

十、统计学分析

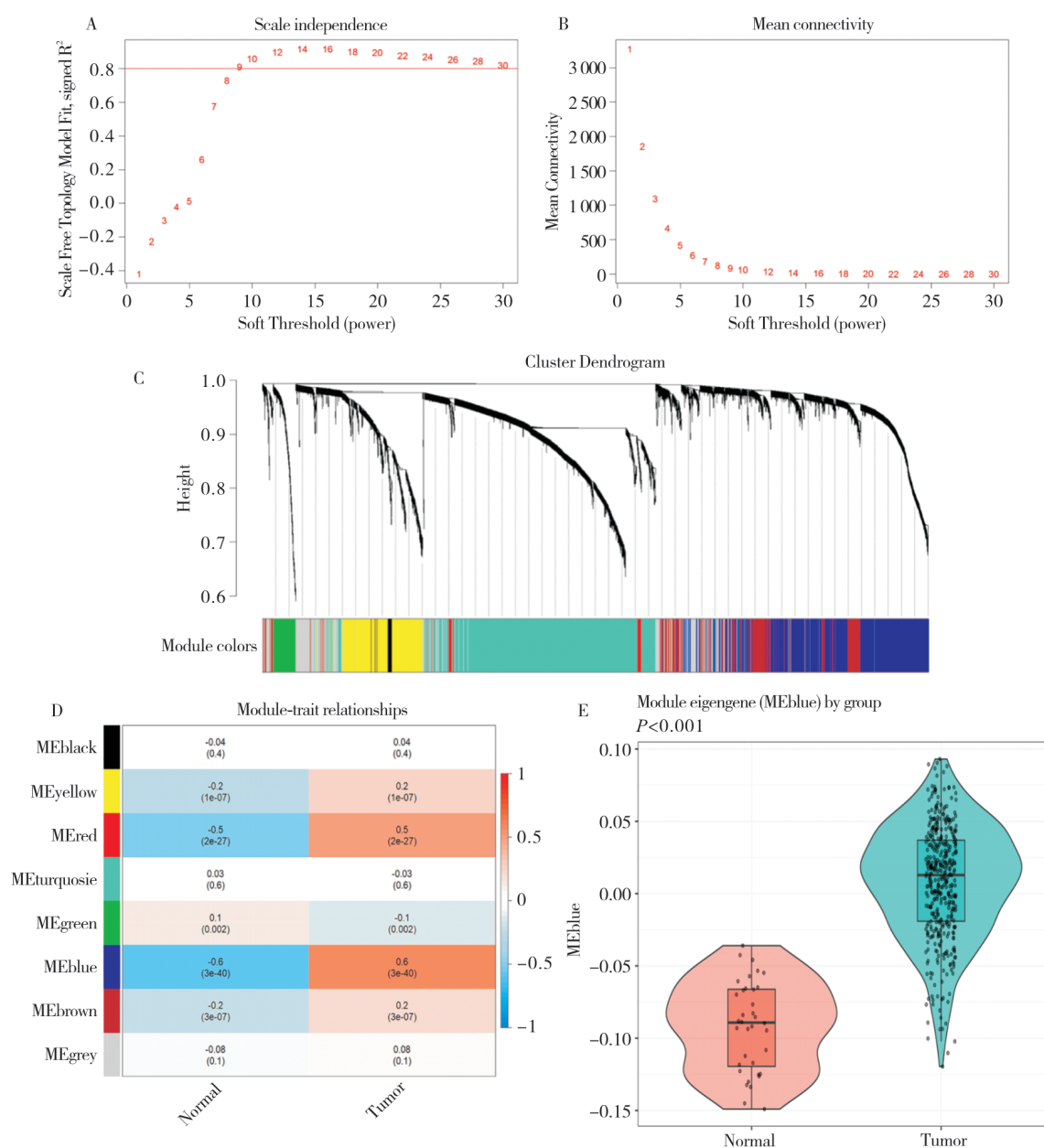
采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素

方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、识别与胃癌组织显著相关的基因模块

WGCNA 显示,软阈值 $\beta = 16$ 时, R^2 接近 0.9,表明网络符合无尺度特征分布(图 1A、1B)。通过动态树剪切算法识别出多个基因模块(图 1C)。进一步分析模块与临床表型的相关性,发现 MEblue 模块与肿瘤组织呈显著正相关($r = 0.6, P < 0.001$),提示该模



A: 无标度拓扑拟合指数与软阈值的关系图; B: 平均连通性随软阈值的变化情况图; C: 聚类树状图; D: 模块-性状关系热图(括号内为 P 值); E: MEblue 模块特征基因在正常和肿瘤组织中表达的小提琴图和箱线图

图 1 加权基因共表达网络分析筛选与肿瘤表型相关的基因模块

块基因在胃癌组织中显著上调(图1D)。箱线图结果显示,MEblue模块特征基因在肿瘤组中表达水平显著高于正常组($P<0.001$;图1E)。因此,MEblue模块被认为是与胃癌发生密切相关的关键模块。

二、DEGs与关键模块基因的交集筛选

利用DESeq2包对TCGA-STAD数据集进行差异分析,共筛选出4 514个DEGs,其中上调基因2 227个,下调基因2 287个(图2A、2B)。将DEGs与MEblue模块基因取交集,获得511个候选基因。对交集基因进行单因素Cox回归分析,共41个基因与预后相关。将这41个基因纳入LASSO回归分析,结果显示14个基因与患者总生存显著相关(图2C、2D),其中部分基因的 $HR>1$,提示其可能为不良预后因素。

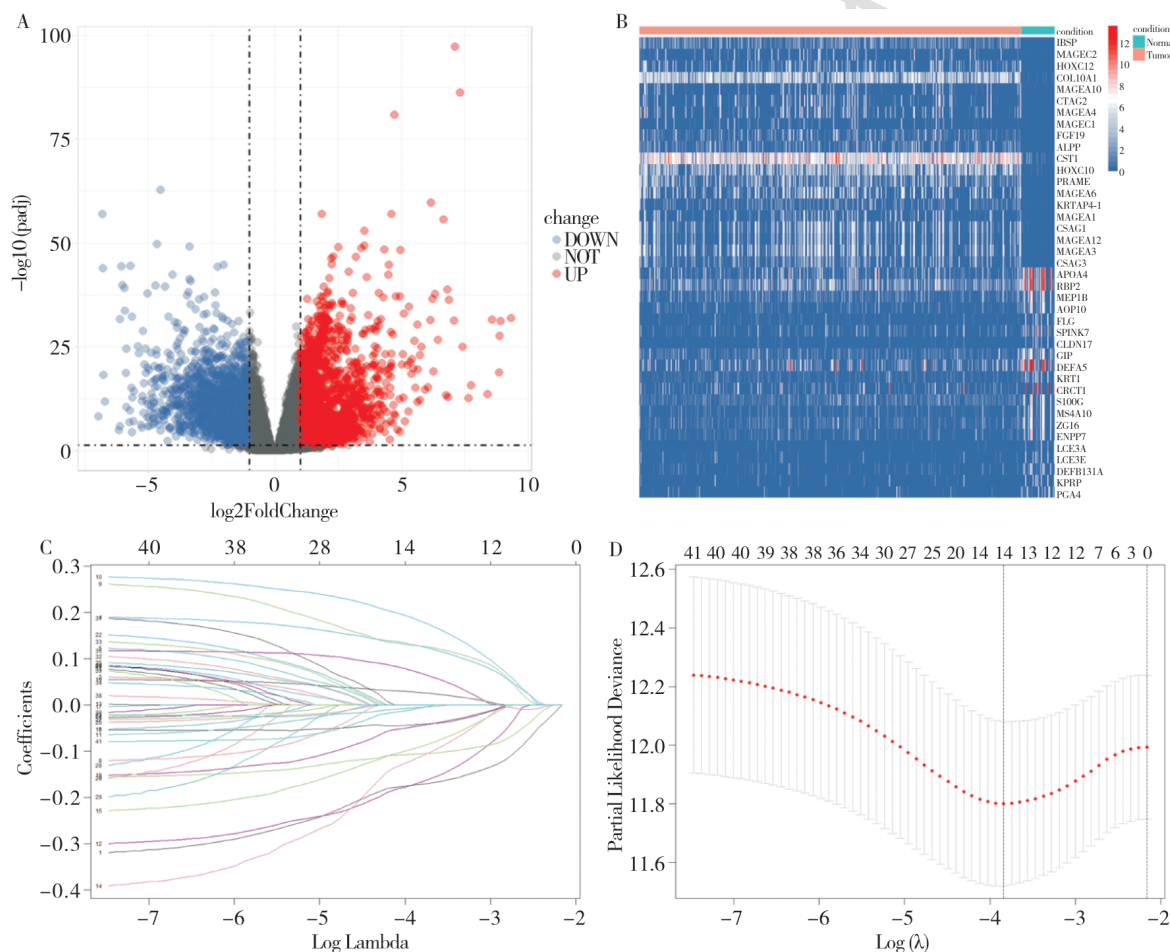
三、交集基因的功能注释和通路富集分析

GO分析显示,在分子功能层面,基因主要富集

于ATP水解活性、微管蛋白结合、微管结合等;在细胞组分方面,基因富集于染色体区域、纺锤体、染色体等;在生物过程层面,基因显著富集于细胞器分裂、核分裂、染色体分离等过程(图3A-3C)。KEGG分析显示,这些基因主要参与细胞周期、DNA复制、癌症相关微RNA、p53信号通路等经典癌症相关通路(图3D),提示交集基因可能通过调控细胞增殖和基因组稳定性参与胃癌的发生、进展。

四、关键基因的生存分析

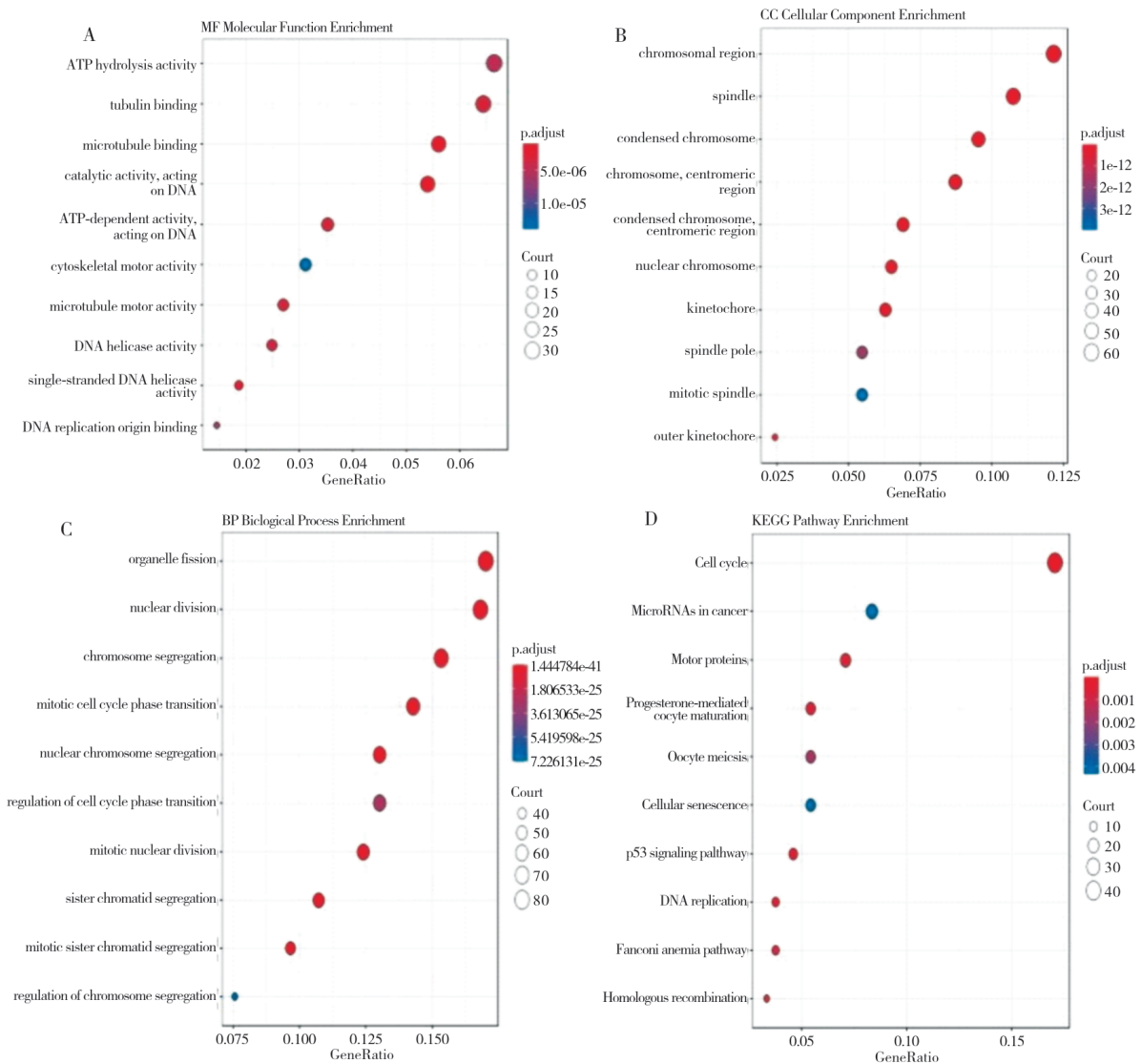
单因素Cox-LASSO回归分析筛选得到14个关键基因(图4A)。其中 $HR>1$ 的5个基因进一步行Kaplan - Meier生存分析,结果显示MAGEA3和VWCE高表达者的总生存期均显著低于低表达者(P 均 <0.05 ;图4B-4F),提示其可能作为胃癌的不良预后标志物。随后对关键基因进行多变量Cox回归分析,进一步验证这些基因的预后价值(表1)。



注:DEGs为差异表达基因;WGCNA为加权基因共表达网络分析

A:DEGs的火山图,红色点代表显著上调的基因,蓝色点代表显著下调的基因;B:DEGs的热图,颜色深浅代表基因表达量的高低;C:基因表达与某种变量的相关性变化趋势,不同颜色的线条代表不同基因的相关性变化;D:部分似然偏差(partial likelihood deviance)与惩罚系数 λ 的关系

图2 WGCNA模块基因与DEGs取交集的单因素Cox-LASSO分析



A-C: GO 分析; A: 分子功能; B: 细胞组分; C: 生物过程; D: KEGG 通路富集分析

图 3 交集基因的 GO 和 KEGG 通路富集分析

表 1 关键基因的多变量 Cox 回归分析结果

基因	回归系数	HR	95% CI	P 值
RNF43	-0.266	0.766	0.665~0.883	0.000 2
SRMS	-0.164	0.849	0.754~0.955	0.006 5
VWCE	0.320	1.236	1.180~1.608	0.000 1
MAGEA3	0.120	1.077	1.088~1.427	0.003 5
ARHGEF39	-0.309	0.734	0.588~0.916	0.006 1
CLDN9	0.177	1.194	1.065~1.337	0.002 3

注: 本表仅列出 6 个 $P < 0.05$ 的关键基因

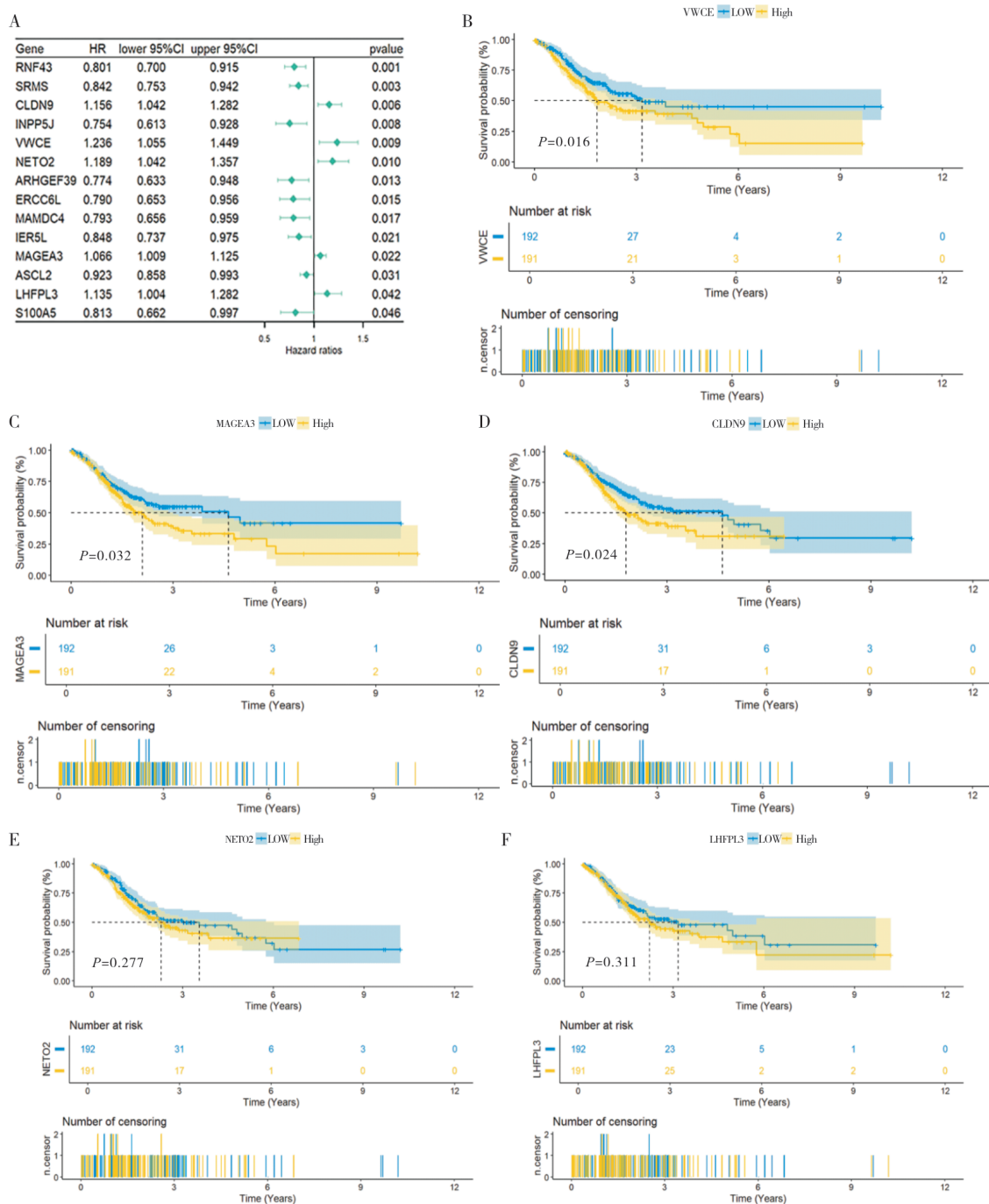
五、关键基因在胃癌单细胞转录组数据中的表达特征

UMAP 和 t -SNE 降维结果显示, 胃癌组织细胞可分为上皮细胞、成纤维细胞、内皮细胞、T 细胞、B 细胞、浆细胞、髓样细胞、树突细胞、肥大细胞等多个亚群(图 5A、5B)。点图结果显示, 各细胞类型具

有特异性标志基因的表达分布(图 5C)。进一步分析发现, 关键基因 MAGEA3 和 VWCE 在 CAFs 中高表达(图 5D), 提示其可能在胃癌成纤维细胞中发挥关键致癌作用。

六、MAGEA3 和 VWCE 对胃癌细胞增殖的影响

qRT-PCR 结果显示, 在 HGC-27 细胞中, 与阴性对照组相比, MAGEA3 过表达组 mRNA 表达水平均显著上调(P 均 < 0.01 ; 图 6A); 在 AGS 细胞中, 与阴性对照组相比, VWCE 敲低组 mRNA 表达水平均显著下调(P 均 < 0.01 ; 图 6B)。细胞活力检测显示, 在 HGC-27 细胞中, 过表达 MAGEA3 后, 细胞活力均显著增加(P 均 < 0.01 ; 表 2); 在 AGS 细胞中, 敲低 VWCE 表达后, 细胞活力在所有时间点均显著降低(P 均 < 0.001 ; 表 3)。



A: 单因素 Cox 回归分析森林图; B-F: $HR>1$ 的基因的 Kaplan-Meier 生存曲线

图 4 本组关键基因的生存分析

表 2 过表达 MAGEA3 对 HGC-27 细胞增殖的影响($\bar{x}\pm s$)

时间点	空白对照组	阴性对照组	过表达组
24 h	0.599±0.005	0.596±0.017	0.799±0.008***
48 h	0.700±0.007	0.698±0.006	0.898±0.041**
72 h	1.004±0.008	1.017±0.009	1.207±0.023***

注: 与阴性对照组比较, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$

七、关键基因的体外功能验证

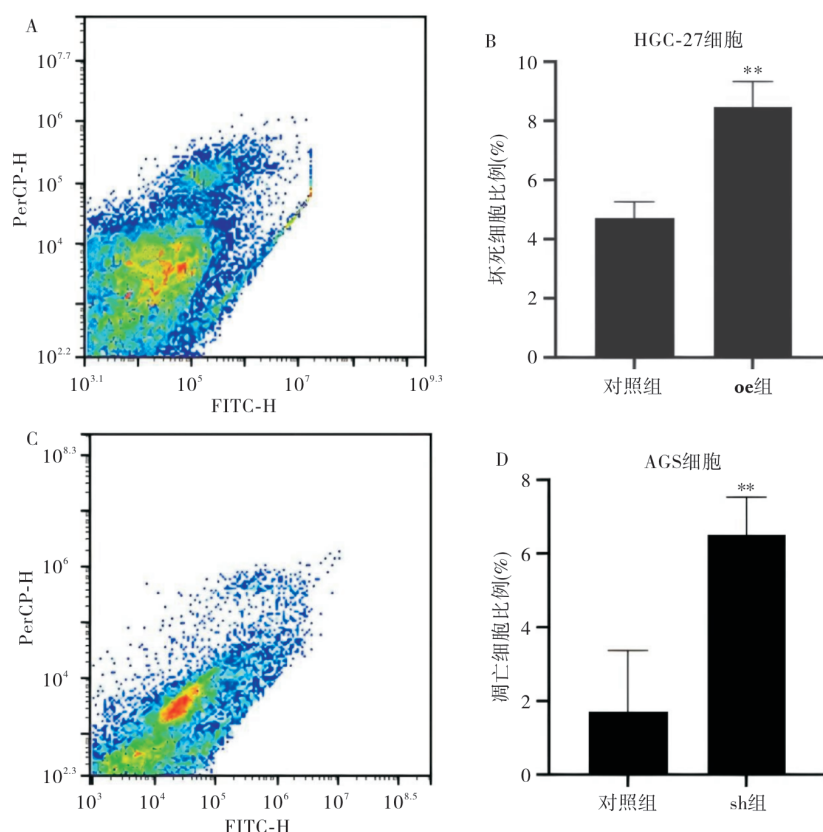
流式细胞术分析显示, 在 HGC-27 细胞中, 与对照组相比, 过表达 MAGEA3 组坏死细胞比例显著升

表 3 敲低 VWCE 表达对 AGS 细胞增殖的影响($\bar{x}\pm s$)

时间点	空白对照组	阴性对照组	敲低组
24 h	0.639±0.022	0.639±0.031	0.471±0.032***
48 h	0.743±0.041	0.741±0.039	0.567±0.030***
72 h	1.011±0.017	1.087±0.023	0.820±0.037***

注: ***与阴性对照组比较, $P<0.001$

高(8.5%对 4.7%, $P<0.01$), 凋亡细胞比例降低, 提示过表达 MAGEA3 可诱导 HGC-27 细胞坏死并抑制调



注:oe组为过表达组;sh组为敲低组;**与对照组比较, $P<0.01$

A-B:在HGC-27细胞中过表达MAGEA3的代表性流式细胞图;C-D:在AGS细胞中敲低VWCE的代表性流式细胞术图

图7 关键基因MAGEA3、VWCE在胃癌细胞中的功能验证

掘。通过WGCNA识别出MEblue模块与胃癌组织高度相关,且该模块中的基因在与DEGs交集后,富集于细胞周期、DNA复制、p53信号通路等过程。这与当前对胃癌分子机制的认识总体一致。研究已证实,细胞周期紊乱和基因组不稳定性是癌症的核心标志^[12]。本研究富集分析结果从系统生物学角度印证了这些经典通路在胃癌发生、发展中的核心作用,也表明筛选出的基因集具有可靠的生物学基础,可能通过驱动细胞异常增殖参与胃癌进展^[13]。

尤为重要,生存分析将关注点从宏观通路转移至具体基因。MAGEA3属于癌症-睾丸抗原家族,在正常组织中的表达受限,但在多种肿瘤中异常激活,常与肿瘤增殖、侵袭和免疫逃逸相关^[14]。本研究表明,MAGEA3高表达与胃癌患者较差的总生存率显著相关,这与该家族基因在其他癌种中的促癌作用相符,提示其可能是一个有价值的胃癌预后指标。另一个关键基因VWCE在胃癌中的研究较少,本研究发现其与患者不良预后相关,为其在胃癌中的致癌作用提供了初步证据。

结合单细胞测序技术,本研究发现MAGEA3和

VWCE在CAFs中高表达,为理解其促癌功能提供了一个崭新且有待验证的视角。考虑到CAFs在调控肿瘤生长、免疫微环境和治疗抵抗中的核心作用^[15],推测MAGEA3和VWCE除在肿瘤细胞中发挥细胞自主性促癌功能外,还可能参与CAFs的活化和调控,进而间接影响肿瘤进展。这些预后相关基因可能在肿瘤细胞的自主性和微环境调控中扮演双重角色。当然,这一推测需后续在CAFs模型中通过直接的功能实验加以验证。

本研究构建了“WGCNA→差异表达聚焦→Cox/LASSO精炼→微观单细胞验证→体外功能确认”的研究路径。这种策略减少了背景噪音,提高了发现真正驱动基因的概率,与综述中强调的利用大数据和人工智能进行深度挖掘的未来方向^[16-17]一致。最终,通过体外实验证实了这两个基因的功能:在HGC-27细胞中过表达MAGEA3能显著增强细胞增殖能力;反之,在AGS细胞中敲低VWCE则产生相反的表型。这一正一反的实验结果为两者致癌基因的功能提供了直接证据,形成了从生物信息学预测到实验验证的闭环。

当然,本研究也存在一定局限性。首先,基于公共数据库筛选出的关键基因,特别是 VWCE,在胃癌中的具体分子机制尚不明确,其在 CAFs 中如何影响癌细胞的行为,有待通过细胞共培养、条件培养基等实验深入探索。其次,本研究主要聚焦于 mRNA 水平,未来需在蛋白水平上进一步验证其表达与预后的关系。最后,本研究使用的单细胞数据仅包含 5 例胃癌患者。样本量较小可能影响结果的普适性和统计稳健性,限制了对胃癌患者生物学异质性的全面分析。

基于本研究结果,以下几个方向值得关注:第一,在更大规模的胃癌队列(包括中国人群队列)中验证 MAGEA3 和 VWCE 蛋白表达水平及其预后价值。第二,利用类器官、动物模型等工具,深入揭示 VWCE 在 CAFs 中的功能及其调控的下游信号通路(如是否涉及 Wnt/ β -catenin^[13]等经典通路)。第三,探索针对这些靶点的潜在治疗价值,如以 MAGEA3 为靶点的癌症免疫疗法或为一个值得探索的方向。

总之,本研究通过整合多维度数据,揭示了 MAGEA3 和 VWCE 作为胃癌预后标志物的潜力,并证实了两者在胃癌细胞中具有直接的促癌功能。同时,单细胞分析揭示其在 CAFs 中的表达模式,为后续探索其参与肿瘤-间质相互作用提供了新方向。本研究深化了对胃癌发病机制的理解,为胃癌的精准诊疗提供了新的思路和候选靶点。

参考文献

- [1] ANG T L, FOCK K M. Clinical epidemiology of gastric cancer[J]. Singapore Med J, 2014, 55 (12): 621-628.
- [2] HASHIMOTO A, CHIBA N, TSUNO H, et al. Incidence of malignancy and the risk of lymphoma in Japanese patients with rheumatoid arthritis compared to the general population[J]. J Rheumatol, 2015, 42 (4): 564-571.
- [3] CHEN W, ZHENG R, ZENG H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27 (1): 2-12.
- [4] YANG L, YUAN Y, SUN T, et al. Population - based cancer incidence analysis in Beijing, 2008-2012[J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27 (1): 13-21.
- [5] WANG J, SUN Y, BERTAGNOLLI M M. Comparison of gastric cancer survival between Caucasian and Asian patients treated in the United States: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database[J]. Ann Surg Oncol, 2015, 22 (9): 2965-2971.
- [6] LEE J Y, KIM N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology[J]. Ann Transl Med, 2015, 3 (1): 10.
- [7] ZHANG Z Z, WANG C J, NIU L, et al. Analysis of plasma microRNAs to identifying early diagnostic molecule for gastric cancer[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8 (3): 3700-3706.
- [8] XIAO H, ZHANG Y, KIM Y, et al. Differential proteomic analysis of human saliva using tandem mass tags quantification for gastric cancer detection[J]. Sci Rep, 2016, 6: 22165.
- [9] ZHAO G, LUO T, LIU Z, et al. Development and validation of focal adhesion - related genes signature in gastric cancer[J]. Front Genet, 2023, 14: 1122580.
- [10] HUANG B, DING F, LI Y. A practical recurrence risk model based on Lasso-Cox regression for gastric cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2023, 149 (17): 15845-15854.
- [11] HUANG B, TIAN S, ZHAN N, et al. Accurate diagnosis and prognosis prediction of gastric cancer using deep learning on digital pathological images: a retrospective multicentre study[J]. EBioMedicine, 2021, 73: 103631.
- [12] SHINOZAKI - USHIKU A, KUNITA A, FUKAYAMA M. Update on Epstein-Barr virus and gastric cancer (review) [J]. Int J Oncol, 2015, 46 (4): 1421-1434.
- [13] LI L, YE L, CUI Y, et al. USP31 activates the Wnt/ β -catenin signaling pathway and promotes gastric cancer cell proliferation, invasion and migration[J]. Recent Pat Anticancer Drug Discov, 2025, 20 (2): 232-247.
- [14] WANG Y, SONG X, ZHENG Y, et al. Cancer/testis antigen MAGEA3 interacts with STAT1 and remodels the tumor microenvironment[J]. Int J Med Sci, 2018, 15 (14): 1702-1712.
- [15] WEN F, LU X, HUANG W, et al. Characteristics of immunophenotypes and immunological in tumor micro - environment and analysis of immune implication of CXCR4 in gastric cancer[J]. Sci Rep, 2022, 12 (1): 5720.
- [16] JIANG Y, JIN C, YU H, et al. Development and validation of a deep learning CT signature to predict survival and chemotherapy benefit in gastric cancer: a multicenter, retrospective study[J]. Ann Surg, 2021, 274 (6): e1153 - e1161.
- [17] LI G, HUO D, GUO N, et al. Integrating multiple machine learning algorithms for prognostic prediction of gastric cancer based on immune - related lncRNAs[J]. Front Genet, 2023, 14: 1106724.

(2025-09-28 收稿; 2025-11-05 修回)

(本文编辑: 袁春英)