

·临床信息学·

基于机器学习的肥胖相关基因特征预测胃癌患者的预后和治疗反应

高梓扬¹, 赵崇玉², 成 龙³, 蓝 煜⁴, 陈承业¹, 陈俊良¹

(1. 肇庆市第一人民医院肿瘤科, 广东 肇庆 526000;

2. 暨南大学附属第一医院外科, 广东 广州 510630;

3. 广州医科大学附属惠州医院外科, 广东 惠州 516000;

4. 中山大学肿瘤防治中心内科, 广东 广州 510000)

摘要:目的 探索与胃癌预后相关的肥胖基因, 并构建预测模型以评估患者的预后和治疗反应。方法 基于 TCGA 和 GEO 数据库的胃癌转录组数据以及 GeneCards 中的肥胖相关基因, 筛选出与胃癌相关的肥胖基因, 并通过单因素 Cox 回归分析确定 58 个预后相关基因。使用 101 种机器学习模型(包括 Enet、RSF 等)通过 10 折交叉验证构建预后预测模型, 选取 Enet[$\alpha=0.1$] 模型为最佳方案。通过 Kaplan-Meier 分析对高低风险组的生存差异进行评估。GSE84437 数据集用于模型验证, Cox 回归分析进一步评估风险评分的独立性。通过肿瘤突变负荷(TMB)和免疫反应评分(TIDE)评估免疫治疗反应, 采用药物敏感性评估比较两组对常见化疗药物的反应, 通过细胞实验验证肥胖基因在胃癌细胞中的差异表达。结果 筛选出 239 个与肥胖相关的基因, 并确定 58 个与胃癌预后相关的肥胖基因。基于这些基因, 构建的 Enet[$\alpha=0.1$]模型将患者分为高、低风险组, 且高风险组生存期较低风险组显著缩短。该模型预测胃癌患者 1、3、5 年总体生存率的 AUC 分别为 0.713、0.705、0.712, 表现优异。整合临床因素的预后列线图 C 指数为 0.706, 预测能力良好。免疫分析显示低风险组的 TMB 高于高风险组, 且 TIDE 评分较低, 提示低风险组对免疫治疗更敏感。药物敏感性评估显示高风险组可能更易从化疗和靶向治疗中获益。细胞实验验证了 CARTPT 和 APOE 在胃癌细胞中的高表达, 而 PDSS1 表达下调。结论 本次构建的肥胖基因特征模型可有效预测胃癌患者的预后、免疫反应及治疗反应, 可为临床决策提供支持。

关键词: 胃癌; 肥胖; 机器学习; 预后

中图分类号: R735.2

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2026.10.005

文章编号: 1006-1959(2026)10-0032-08

Obesity-related Gene Features Based on Machine Learning in Predicting the Prognosis and Treatment Response of Patients with Gastric Cancer

GAO Ziyang¹, ZHAO Chongyu², CHENG Long³, LAN Yu⁴, CHEN Chengye¹, CHEN Junliang¹

(1. Department of Medical Oncology, the First People's Hospital of Zhaoqing, Zhaoqing 526000, Guangdong, China;

2. Department of Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, Guangdong, China;

3. Department of Surgery, Huizhou Hospital Affiliated to Guangzhou Medical University, Huizhou 516000, Guangdong, China;

4. Department of Internal Medicine, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510000, Guangdong, China)

Abstract: Objective To explore the obesity-related genes associated with the prognosis of gastric cancer, and to construct a prediction model to evaluate the prognosis and treatment response of patients. Methods Based on the transcriptome data of gastric cancer in TCGA and GEO databases and obesity-related genes in GeneCards, obesity genes associated with gastric cancer were screened, and 58 prognostic genes were identified by univariate Cox regression analysis. The 101 machine learning models (including Enet, RSF, etc.) were used to construct a prognostic prediction model through 10-fold cross-validation, and the Enet [$\alpha=0.1$] model was selected as the best solution. Kaplan-Meier analysis was used to evaluate the survival differences between the high-risk group and low-risk group. The GSE84437 data set was used for model validation, and Cox regression analysis further assessed the independence of the risk score. Immunotherapy response was evaluated by tumor mutation burden (TMB) and immune response score (TIDE). Drug sensitivity assessment was used to compare the response of the two groups to common chemotherapy drugs. The differential expression of obesity genes in gastric cancer cells was verified by cell experiments. Results A total of 239 obesity-related genes were screened, and 58 obesity-related genes were identified for the prognosis of gastric cancer. Based on these genes, the constructed Enet [$\alpha=0.1$] model divided patients into high-risk group and low-risk groups, and the survival time of the high-risk group was significantly shorter than that of the low-risk group. The AUC of the model for predicting the 1-, 3-, and 5-year overall survival rates of gastric cancer patients was 0.713, 0.705, and 0.712,

作者简介: 高梓扬(1990.7-), 男, 广东广宁县人, 本科, 主治医师, 主要从事肿瘤治疗相关耐药机制研究

通讯作者: 陈俊良(1998.8-), 男, 广东广宁县人, 硕士研究生, 医师, 主要从事肿瘤治疗相关耐药机制研究

respectively, showing excellent performance. The prognostic nomogram C index integrating clinical factors was 0.706, and the predictive ability was good. Immunological analysis showed that the TMB of the low-risk group was higher than that of the high-risk group, and the TIDE score was lower, suggesting that the low-risk group was more sensitive to immunotherapy. Drug sensitivity assessment showed that high-risk groups might be more likely to benefit from chemotherapy and targeted therapy. Cell experiments verified the high expression of CARTPT and APOE in gastric cancer cells, while the expression of PDSS1 was down-regulated. Conclusion The constructed obesity gene characteristic model can effectively predict the prognosis, immune response and treatment response of patients with gastric cancer, and can provide support for clinical decision-making.

Key words: Gastric cancer; Obesity; Machine learning; Prognosis

胃癌目前是全球最致命的恶性肿瘤之一,在所有癌症中位列第五^[1]。尽管免疫治疗和靶向治疗的进展已改善了部分胃癌患者的总体生存期(OS),但其总体预后仍然不佳^[2]。因此,迫切需要开发先进的方法学,以评估胃癌患者的潜在治疗获益,从而制定可有效提升患者生存率的个体化治疗方案。近年来,肥胖与胃癌之间的关系受到越来越多的关注。多项观察性研究报告指出肥胖与胃癌发病率呈正相关^[3]。脂肪组织作为一种动态内分泌器官,在能量稳态中发挥关键作用,而过度脂肪堆积常导致代谢紊乱,类固醇激素产生改变及慢性亚临床炎症^[4]。这些病理生理效应与肿瘤的发生与进展密切相关^[5,6]。除了上述发现,肥胖还与胃癌的药物耐受性密切相关。一项研究表明,肥胖介导的代谢紊乱可导致循环胰岛素、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)及脂肪因子水平升高,从而可能促使化疗药物耐药^[7]。肥胖可能通过多重途径在胃肠细胞中诱发慢性炎症并释放促炎介质,既促进肿瘤生长,又改变肿瘤细胞的药物敏感性。本研究基于肥胖相关基因,采用 101 种机器学习模型组合,初步构建胃癌相关风险特征,探究该特征对胃癌患者预后评估及治疗方案选择的分辨能力,以期为临床实践提供参考。

1 材料与方法

1.1 数据获取与基因集获取 本研究基于 TCGA (<https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga>) 和 GEO (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gds>) 数据库的胃癌转录组数据,以及 GeneCards[®] (<https://www.genecards.org/>) 中的肥胖相关基因筛选出与胃癌相关的肥胖基因。从癌症基因组图谱(TCGA)数据库获取了 TCGA-STAD 队列($n=443$),作为训练集构建预后模型,并用于筛选与预后相关基因、分析体细胞突变、免疫微环境评估、预测免疫检查点抑制剂(ICI)反应及化疗敏感性。此外,下载 GSE84437 队列($n=483$)用于验证模型的预测性能。通过 GeneCards[®]数据库检索肥胖相关基因,并选取相关性排名前 1000 的基因进行后续分析。

1.2 机器学习模型的构建 通过 R 语言“limma”包,采用 $|\log_2 \text{倍数变化}| > 2$ 且假发现率(FDR) < 0.05 的标准,比较 TCGA-STAD 肿瘤与正常组织的基因表达差异。通过 GeneCards[®] 数据库检索肥胖相关基因,并选取相关性排名前 1000 的基因,与 TCGA-STAD 肿瘤与正常组织的差异基因取交集,后这部分基因通过单因素 Cox 回归分析筛选与预后显著相关的肥胖相关差异表达基因。基于此,构建了 101 个模型组合,并采用 10 折交叉验证在 TCGA-STAD 训练集中构建肥胖相关基因的预后特征。使用 Harrell 一致性指数(C-index)评估 GEO 验证集中的模型预测性能,并选取 C-index 最高的模型为最优方案。并以中位风险评分为阈值将患者分为高风险组与低风险组,采用 Kaplan-Meier 法比较两组的总体生存(OS)差异。进一步进行时间依赖性 ROC 及临床 ROC 分析,评估模型的预测性能,并通过 Cox 回归分析验证风险评分在胃癌预后中的独立价值。

1.3 使用“rms”R 包的临床病理学特征和风险评分构建列线图模型 基于 Cox 回归分析,计算并估计所有变量的患者 1 年、3 年和 5 年生存率,分数越低表明预后越好。校准图和 C-index 通常用于评估列线图的准确性,C-index 与列线图的准确性呈正相关。由风险评分构建的风险模型的预后能力使用 ROC 分析进行验证。

1.4 免疫检查点抑制剂反应与药物敏感性预测 从 TCGA 数据库下载 TCGA-STAD 患者突变数据,利用 R 语言“maftools”包计算样本的体细胞突变负荷(TMB)。比较高低风险组的 TMB 差异,并评估 TMB 与风险评分的相关性。通过 TIDE 平台评估各样本的免疫反应评分,并比较两组间的差异。此外,利用 R 语言“oncoPredict”包对胃癌常用化疗及靶向药物进行敏感性预测与可视化分析。

1.5 细胞系与细胞培养 使用 ATCC 和 JENNIO 生物科技公司购买的 HCG-27 胃癌细胞系及正常人胃上皮细胞系 GES1 进行细胞培养。细胞在 37 °C、5% CO₂ 的培养箱中培养,培养基为 RPMI 1640,含 10%

胎牛血清及 1%青链霉素, 定期检测细胞无支原体或真菌污染。

1.6 qRT-PCR 使用定量逆转录 PCR (qRT-PCR) 验证 CARTPT、APOE 及 PDSS1 基因在胃癌与正常胃细胞中的表达差异。提取 GES1 与 HCG-27 细胞的总 RNA, 并合成 cDNA, 使用 SYBR[®] Green Premix Pro TaqHSqPCRKit 进行扩增。引物序列如下: CARTPT-F: CCGAGCCCTGGACATCTACT; CARTPT-R: ATGGG-AACACGTTTACTCTTGAG; APOE-F: GTTGCTGGT-CACATTCCTGG; APOE-R: GCAGGTAATCCCAA-AGCGAC; PDSS1-F: CGATCCTTTCAAACCTCGGTTGG; PDSS1-R: GGCCATTAGCGCCACAATAA; GAPDH-F: TGACATCAAGAAGGTGGTGAAGCAG; GAPDH-R: GTGTCGCTGTTGAAGTCAGAGGAG。

1.7 统计学方法 所有统计分析使用 R 4.1.3 进行。采用 Pearson 相关系数评估风险评分与 TMB 的相关性; 类别变量使用 χ^2 检验, 连续变量使用 Student's *t* 检验。受试者工作特征曲线 (ROC) 及时间依赖性 ROC 用于评估预测模型的准确性, AUC 作为定量指标。生存分析使用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验, 双侧 $P < 0.05$ 为统计学显著。

2 结果

2.1 数据收集 本研究最终得到 239 个可能参与胃癌发生的基因。剔除生存时间少于 3 d 的病例后, 纳入 396 例患者进行分析 (基本情况见表 1)。对这 239 个基因进行单因素 Cox 回归分析, 鉴定出 58 个与预后显著相关的肥胖相关基因 (图 1)。

2.2 肥胖相关基因模型构建 采用 10 种机器学习算法 (包括逐步 Cox、RSF、Enet 等), 通过 10 折交叉验证在 TCGA-STAD 队列中构建 101 种模型组合。综合分析结果显示 (图 2A), Enet[$\alpha=0.1$] 模型性能最佳, 包含 32 个基因 (CARTPT、MTP、PDSS1、SERPINE1、APOE、RBP4、APOA1、IGFBP1、PON1、NOS3、CD36、APOC3、CIDEA、ABCA1、PVT1、APOA2、F7、HP、IQCB1、BCHE、F2R、SOAT1、GPX3、CIDEA、AKR1C2、F5、GAD1、SFRP5、CP、MPO、SPARC、TCF20)。按中位风险评分将患者分为高、低风险组, 结果表明高风险组的生存期显著缩短 (图 2B、图 2C)。单因素及多因素 Cox 回归分析均显示, 风险评分和肿瘤分期为独立预后因子 (图 2D、图 2E)。该模型在预测 1、3、5 年总体生存率方面表现良好, TCGA 队列中的 AUC 分别为 0.713、0.705 和 0.712 (图 2F)。此外, 风险评分的 C 指数高于其他临床特征, 表明其在预后预测中的优势 (图 2G、图 2H)。

2.3 列线图构建 各变量积分之和与生存预后呈负相关 (图 3A)。1 年、3 年、5 年校准曲线显示预测值与实际值高度吻合, 列线图 C 指数为 0.706 (95% CI: 0.663-0.749), 表明良好的预测能力 (图 3B)。

2.4 高、低组免疫治疗获益预测 两组 TMB 值比较发现, 低风险组显著高于高风险组 ($P=13e-11$, 图 4A), 且 TMB 与风险呈明显负相关 ($R=-0.42$, $P<22e-16$, 图 4B)。TIDE 评分显示高风险组显著升高 ($P<0.001$, 图 4C), 提示其对免疫检查点抑制剂疗效可能差。

表 1 纳入研究的患者基本情况

临床特征		结果
末次随访生存状态	生存	228 例
	死亡	168 例
年龄	中位数 (最大值, 最小值)	67 (35, 90) 岁
性别	女	155 例
	男	241 例
TNM 分期	I	53 例
	II	111 例
	III	150 例
	IV	38 例
	未知	21 例

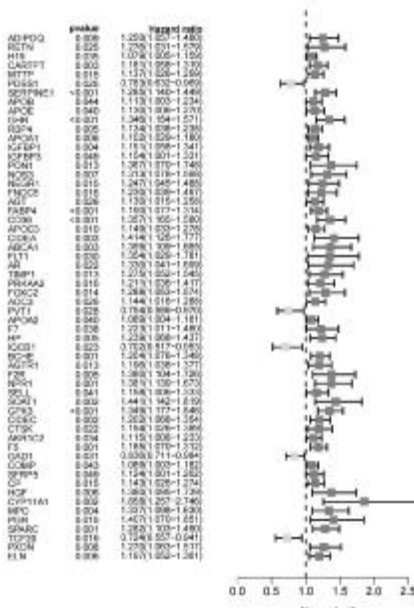
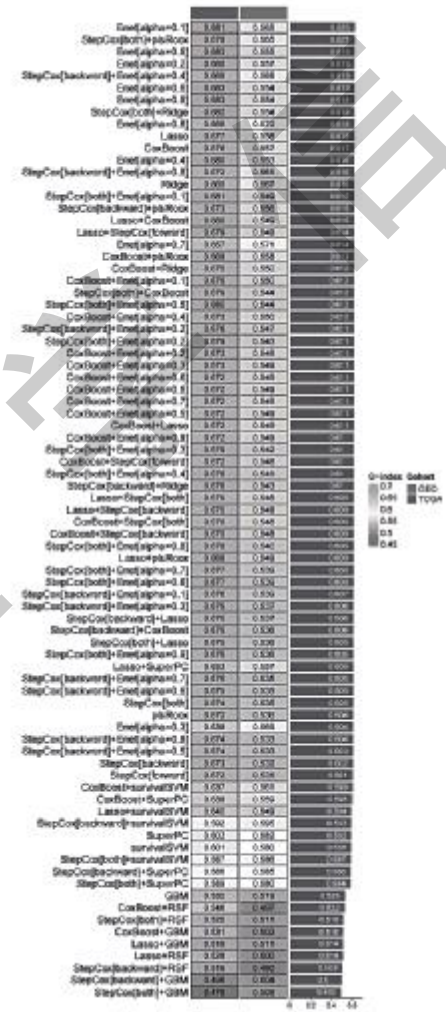


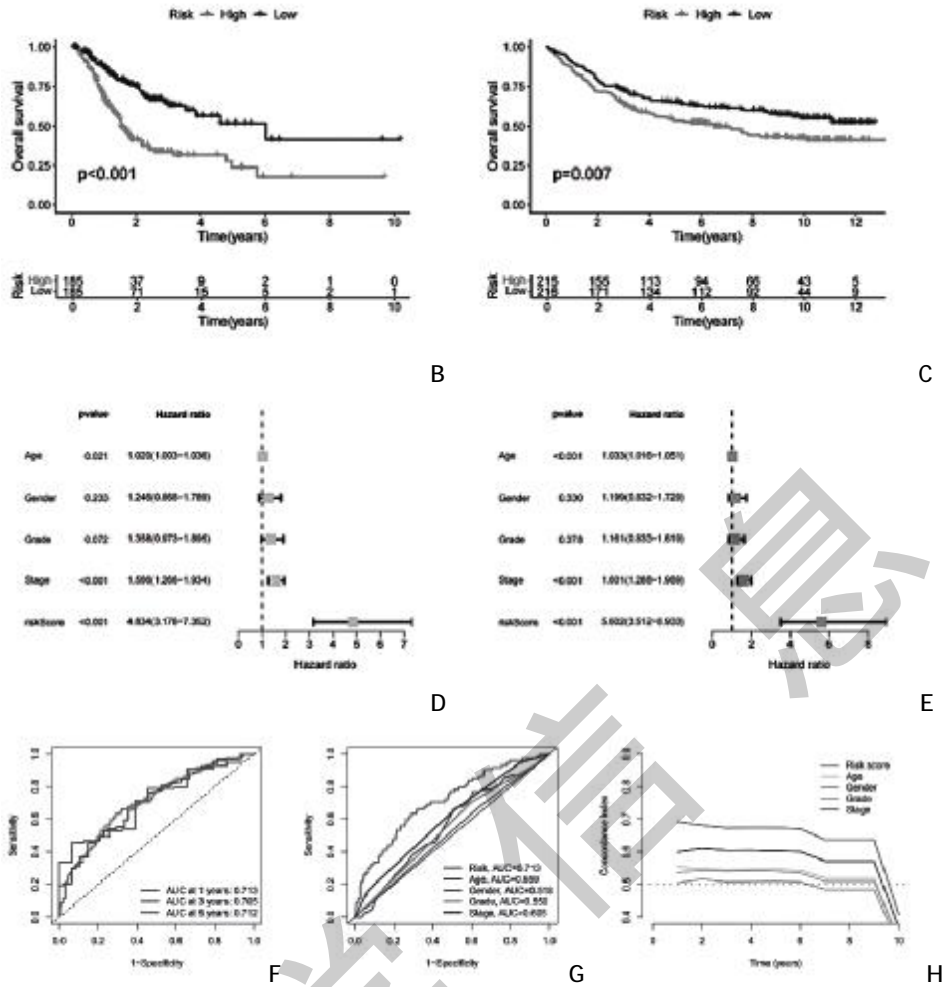
图 1 239 个基因单因素 Cox 回归分析结果



A

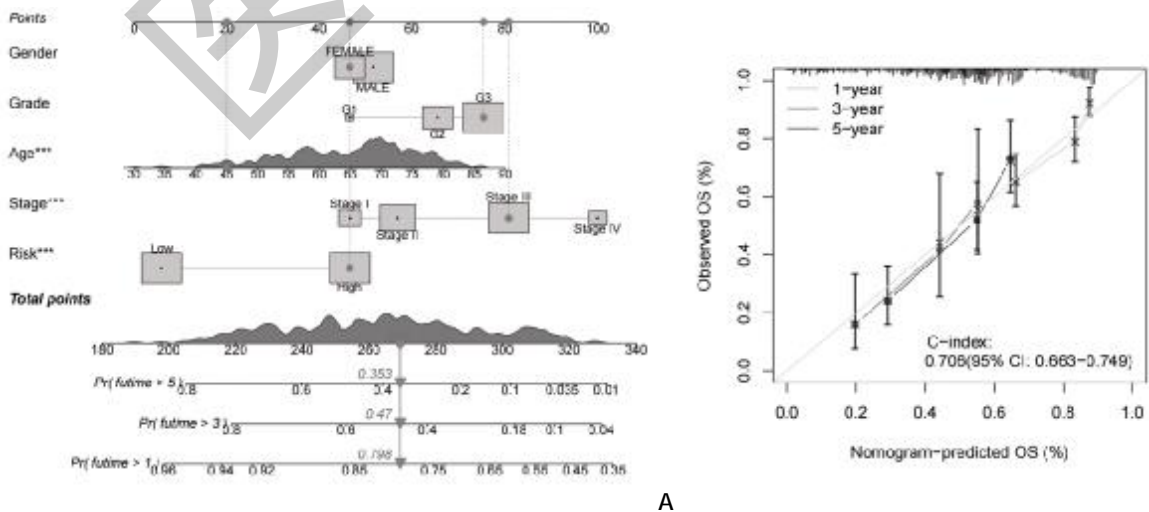
注:A:基于 58 个肥胖相关预后基因构建肥胖相关特征,其中 $Enet[\alpha=0.1]$ 模型在这 101 种算法中获得最高 C 指数;B、C:在 $Enet[\alpha=0.1]$ 模型下,TCGA 数据集(B)和 GSE84437 数据集(C)中高风险组与低风险组的总生存(OS)曲线;D、E:在 TCGA 数据集中,基于 $Enet[\alpha=0.1]$ 模型并同时纳入年龄、性别、临床分期及风险评分,分别进行单因素(D)和多因素(E)Cox 回归分析;F:基于 $Enet[\alpha=0.1]$ 模型预测 TCGA 数据集中 1 年、3 年及 5 年生存率的受试者工作特征(ROC)曲线;G、H:基于 $Enet[\alpha=0.1]$ 模型,TCGA 数据集中风险评分预测生存率的临床 ROC 曲线(G)及 C 指数(H);* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$ 。

图 2 通过共识机器学习框架构建肥胖相关特征



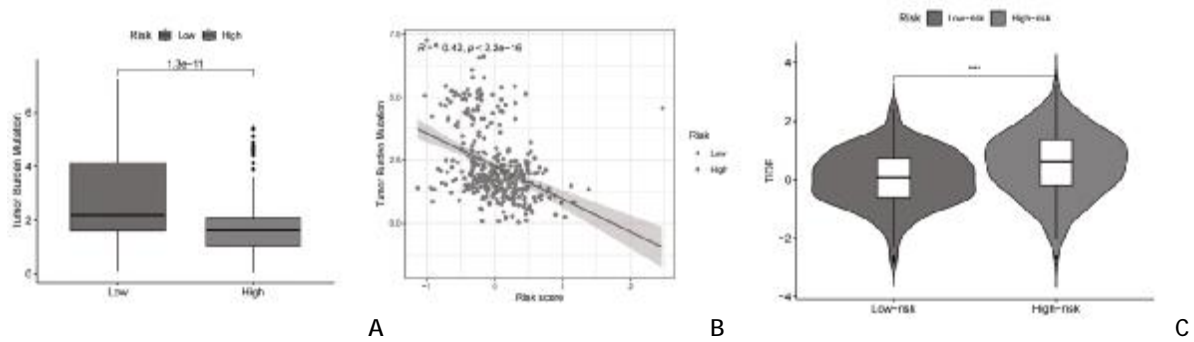
注:A:基于 58 个肥胖相关预后基因构建肥胖相关特征,其中 Enet[alpha=0.1]模型在这 101 种算法中获得最高 C 指数;B、C:在 Enet[alpha=0.1]模型下,TCGA 数据集(B)和 GSE84437 数据集(C)中高风险组与低风险组的总生存(OS)曲线;D、E:在 TCGA 数据集中,基于 Enet[alpha=0.1]模型并同时纳入年龄、性别、临床分期及风险评分,分别进行单因素(D)和多因素(E)Cox 回归分析;F:基于 Enet[alpha=0.1]模型预测 TCGA 数据集中 1 年、3 年及 5 年生存率的受试者工作特征(ROC)曲线;G、H:基于 Enet[alpha=0.1]模型,TCGA 数据集中风险评分预测生存率的临床 ROC 曲线(G)及 C 指数(H);*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。

图 2 通过共识机器学习框架构建肥胖相关特征(续)



注:A:基于 Enet[alpha=0.1]模型,整合年龄、性别、风险评分及临床分期,构建用于预测胃癌患者 1 年、3 年和 5 年生存率的列线图;B:校准曲线用于评估该列线图的预测效能;*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。

图 3 列线图构建及性能评估



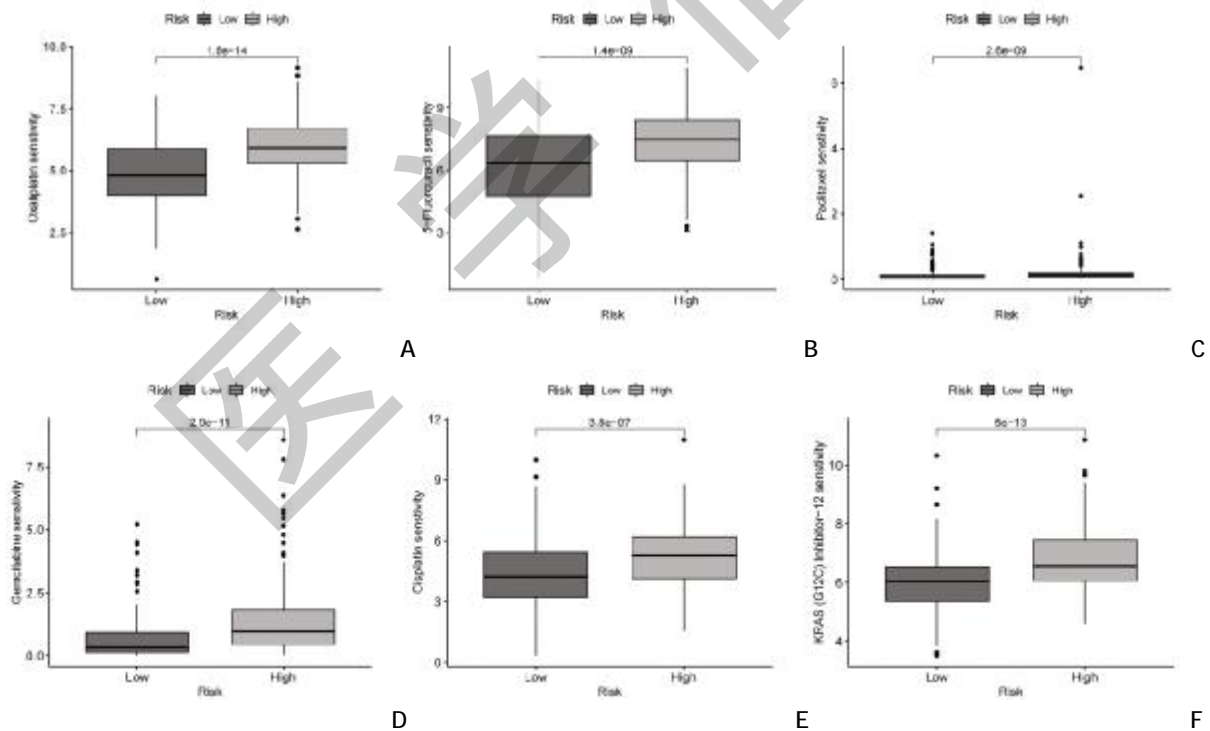
注:A:低风险组与高风险组肿瘤突变负荷(TMB)比较;B:TMB 与风险评分的线性回归关系;C:低风险组与高风险组 TIDE 评分比较。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图 4 本模型在预测免疫治疗获益中的作用

2.5 高、低风险组药物敏感性评估 比较了奥沙利铂 ($P=1.8e-14$, 图 5A)、5-氟尿嘧啶 ($P=1.4e-09$, 图 5B)、紫杉醇 ($P=2.6e-09$, 图 5C)、吉西他滨 ($P=2.9e-11$, 图 5D)、顺铂 ($P=3.8e-07$, 图 5E) 及 KRAS (G12C) 抑制剂-12 ($P=5e-13$, 图 5F) 在两组间的敏感性, 结果显示低风险组对上述药物的敏感性显著

低于高风险组, 提示高风险患者可能更易获益于这些化疗或靶向治疗。

2.6 肥胖相关基因在胃癌细胞与正常细胞 mRNA 表达 与正常胃上皮细胞相比, 胃癌细胞中 CARTPT ($P=0.0021$, 图 6A) 和 APOE ($P < 0.0001$, 图 6B) 表达显著上调, 而 PDSS1 表达显著下调 ($P=0.0422$, 图 6C)。



注:高风险组患者对奥沙利铂(A)、5-氟尿嘧啶(B)、紫杉醇(C)、吉西他滨(D)、顺铂(E)及 KRAS (G12C) 抑制剂-12(F) 的敏感性更高。

图 5 高、低风险组药物敏感性比较(续)

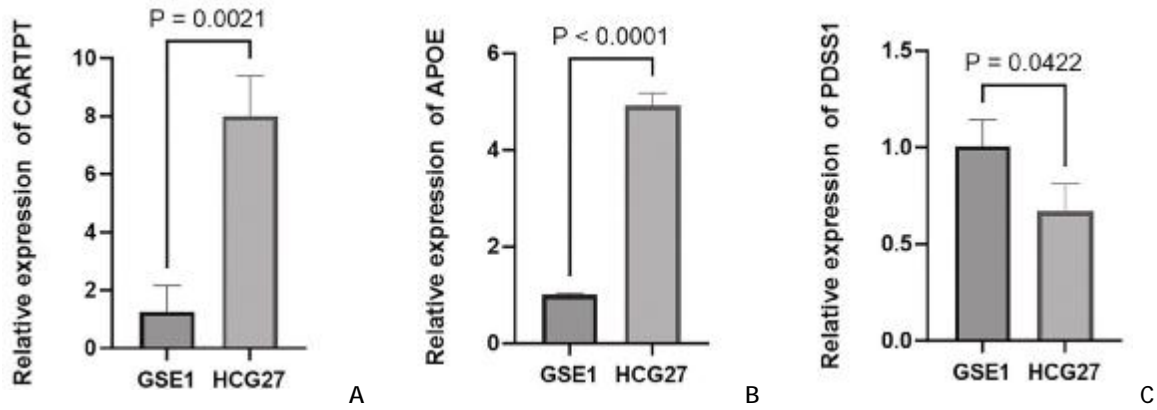


图 6 CARTPT(A)、APOE(B)和 PDSS1(C)在正常胃上皮细胞(GES1)与胃癌细胞系(HCG-27)中的 mRNA 表达量比较

3 讨论

近年来,肥胖与胃癌之间的关系受到越来越多的关注。部分研究表明过度脂肪堆积常导致代谢紊乱、类固醇激素产生改变及慢性亚临床炎症。这些病理生理效应与肿瘤的发生与进展密切相关。目前,晚期胃癌的治疗选择仍极为有限,这凸显出亟需先进的方法学来准确评估该患者群体的临床特征、免疫状态及潜在治疗获益^[8,9]。本研究基于 101 种机器学习模型,构建了肥胖相关基因特征,并按风险评分将患者分为高风险组与低风险组,比较两组在预后、免疫微环境及治疗响应上的差异,以期对胃癌的预后评估和治疗决策提供参考。

在模型构建过程中,Enet[alpha=0.1]模型凭借最高平均 C 指数脱颖而出。在 TCGA 和 GEO 数据库中,该模型均可显著区分高、低风险组,并在单因素及多因素 Cox 回归中保持独立预后价值。基于肥胖相关基因特征,进一步揭示了高、低风险组免疫微环境的显著差异。肥胖相关基因(如脂质代谢基因、炎症因子基因)通过改变肿瘤微环境中的免疫细胞组成和功能,促进免疫耐受。研究表明^[10,11],肥胖患者的胃癌微环境中细胞毒性免疫细胞(如 CD8⁺ T 细胞)的数量和功能被抑制,同时免疫抑制性调节性 T 细胞(Treg)显著增加,形成利于肿瘤逃逸的环境。另外,肥胖相关基因通过改变免疫细胞的能量供应和代谢途径影响其抗肿瘤功能。研究表明^[12],胃癌微环境中脂质代谢重编程抑制了免疫细胞的活性,同时肥胖相关基因(如脂肪因子基因)介导的代谢重编程会直接调控肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)向促癌的 M2 型极化,促进血管生成和免疫逃逸。除此之外,部分肥胖相关基因可能增强免疫检查点抑制剂的疗效,形成“肥胖悖论”。一项动物实验发现,肥胖小鼠模

型中,尽管肿瘤生长加速,但对抗 PD-1 治疗的反应显著增强,这与肿瘤内免疫相关基因高表达、细胞毒性 T 细胞浸润增加相关^[13]。在治疗反应预测方面,依据 TMB 和 TIDE 评分在免疫治疗中的预测意义,开展了相关性分析^[14,15]。结果显示,高风险组 TMB 显著低于低风险组,且 TIDE 评分显著升高,提示高风险患者可能从免疫检查点抑制剂中获益较少。

而在化疗和靶向治疗方面,高风险组对大多数胃癌常用化疗药物及 KRAS(G12C)抑制剂-12 的敏感性更高,表明该组患者更易从此类治疗中获益。本研究强调肥胖相关基因表达差异在治疗决策中的参考价值,有助于改善生存结局。既往研究表明,肥胖相关基因对胃癌的化疗以及靶向治疗疗效有重要影响,例如 FAM117B 基因通过竞争性结合 KEAP1,激活 NRF2 通路,抑制化疗药物诱导的氧化应激损伤,降低胃癌细胞对化疗药物的敏感性^[16]。该通路在肥胖患者中可能因脂代谢紊乱而进一步增强,导致化疗耐药。另外,脂肪质量与肥胖相关蛋白(FTO)作为 RNA 去甲基化酶,在胃癌中高表达。其通过表观遗传调控促进肿瘤增殖和转移,并可能通过代谢重编程(如脂质代谢)介导化疗抵抗^[17]。

在构建模型的 32 个基因中,着重关注了 CARTPT、APOE、SERPINE1、RBP4 和 PDSS1 这五个与肥胖及胃癌预后关联最为显著的基因。已有研究证实,SERPINE1 和 RBP4 在多种癌症中具有生物标志物价值,并与肥胖及代谢综合征等病理生理状况密切相关^[17,18],其高表达通常预示更差预后^[19,20];因此,本研究未对其进行额外 qRT-PCR 验证。APOE 在多种肿瘤中功能多样,对肥胖的影响各异,其不同基因型(如 ε2、ε3 和 ε4 等位基因)在肥胖背景下可能对胃癌预后产生不同影响^[21]。例如,APOE4 基因

型在肥胖早期可能通过调节炎症反应和神经元可塑性等过程,影响胃癌的进展和预后^[22]。此外,肥胖相关的内脏脂肪分布和激素水平变化也可能通过 APOE 介导的代谢途径影响胃癌患者的术后并发症和生存率^[23]。CARTPT 编码调控食欲与饱腹感的神经肽,PDSS1 参与辅酶 Q 生物合成^[24],但其在胃癌中的功能研究甚少。

总之,本研究在胃癌细胞中验证了 CARTPT 上调与 APOE、PDSS1 下调,未来仍需深入开展基础研究以阐明其致癌机制。

参考文献:

[1]Bray F,Laversanne M,Sung H,et al.Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J].CA Cancer J Clin, 2024,74(3):229-263.

[2]Van Cutsem E,Sagaert X,Topal B,et al.Gastric cancer [J].Lancet,2016,388(10060):2654-2664.

[3]Abdel-Qadir H,Austin PC,Lee DS,et al.A population-based study of cardiovascular mortality following early-stage breast cancer[J].JAMA cardiology,2017,2(1):88-93.

[4]Medipally M,Avasia A,Parasnis M.Obesity in Primary Care: A Comprehensive Approach for Family Physicians [J].Cureus, 2025,17(8):e90742.

[5]Lagarde CB,Thapa K,Cullen NM,et al.Obesity and leptin in breast cancer angiogenesis [J].Front Endocrinol (Lausanne), 2024,15:1465727.

[6]Avogaro A.Diabetes and obesity: the role of stress in the development of cancer[J].Endocrine,2024,86(1):48-57.

[7]Saha PK,Sharp R,Cox AR,et al.The microRNA miR-30a blocks adipose tissue fibrosis accumulation in obesity [J].J Clin Invest,2025,135(15):e175566.

[8]Patterson A,Auslander N.Mutated processes predict immune checkpoint inhibitor therapy benefit in metastatic melanoma[J].Nat Commun,2022,13(1):5151.

[9]Smyth EC,Nilsson M,Grabsch HI,et al.Gastric cancer [J].Lancet,2020,396(10251):635-648.

[10]Yamada K,Saito M,Ando M,et al.Reduced Number and Immune Dysfunction of CD4⁺ T Cells in Obesity Accelerate Colorectal Cancer Progression[J].Cells,2022,12(1):86.

[11]Rosario SR,Smith RJR,Patnaik SK,et al.Altered acetyl-CoA metabolism presents a new potential immunotherapy target in the obese lung microenvironment[J].Cancer Metab,2022,10(1):17.

[12]Rakib A,Mamun MAA,Mandal M,et al.Obesity-cancer axis

crosstalk: Molecular insights and therapeutic approaches [J].Acta Pharm Sin B,2025,15(6):2930-2944.

[13]Desharnais L,Walsh LA,Quail DF.Exploiting the obesity-associated immune microenvironment for cancer therapeutics [J].Pharmacol Ther,2022,229:107923.

[14]Palmeri M,Mehnert J,Silk AW,et al.Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers[J].ESMO Open,2022,7(1):100336.

[15]Jiang P,Gu S,Pan D,et al.Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response [J].Nat Med,2018,24(10):1550-1558.

[16]Zhou Y,Chen Y,Shi Y,et al.FAM117B promotes gastric cancer growth and drug resistance by targeting the KEAP1/NRF2 signaling pathway[J].J Clin Invest,2023,133(3):e158705.

[17]He B,Hu Y,Wu Y,et al.Helicobacter pylori CagA elevates FTO to induce gastric cancer progression via a "hit-and-run" paradigm[J].Cancer Commun (Lond),2025,45(5):608-631.

[18]Steinhoff JS,Lass A,Schupp M.Biological Functions of RBP4 and Its Relevance for Human Diseases[J].Front Physiol,2021,12:659977.

[19]Yu Y,Zhang C,Sun Q,et al.Retinol Binding Protein 4 Serves as a Potential Tumor Biomarker and Promotes Malignant Behavior in Gastric Cancer[J].Cancer Manag Res,2024,16:891-908.

[20]Feng L,Li G,Li D,et al.Cuproptosis-related gene SERPINE1 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in gastric cancer[J].J Cancer Res Clin Oncol,2023,149(12):10851-10865.

[21]Farup PG,Rootwelt H,Hestad K.APOE-a genetic marker of comorbidity in subjects with morbid obesity [J].BMC Med Genet,2020,21(1):146.

[22]Jones NS,Watson KQ,Rebeck GW.High-fat diet increases gliosis and immediate early gene expression in APOE3 mice, but not APOE4 mice[J].J Neuroinflammation,2021,18(1):214.

[23]Li WF,Que CR,Xu DB,et al.Impact of visceral fat distribution on postoperative complications in high-aged patients undergoing gastric cancer surgery: A cross-sectional study[J].World J Gastroenterol,2025,31(22):105201.

[24]Samson WK,Salvemini D,Yosten GLC.Overcoming Stress, Hunger, and Pain: Cocaine- and Amphetamine-Regulated Transcript Peptide's Promise [J].Endocrinology,2021,162(8):bqab108.

收稿日期:2025-8-26;修回日期:2025-12-5

编辑/成森