

# 基于生物信息学筛选胃癌预后生物标志物



黄子林<sup>#</sup>, 刘可舒<sup>#</sup>, 陈 雄

武汉大学中南医院耳鼻咽喉头颈外科 (武汉 430071)

**【摘要】目的** 利用生物信息学技术筛选胃癌临床预后相关生物学标志物。**方法** 在 TCGA 数据库下载胃癌的临床资料和 mRNA 的表达数据, 利用 R 软件和 Bioconductor 软件筛选差异基因, 利用 GO 分析和 KEGG 富集分析差异基因, 以及蛋白互作网络分析进一步确定核心差异基因, 并分析上述核心差异基因在胃癌患者中的生存分析以及在临床分期中的表达差异。采用火山图和热图进一步确定相关基因对转录组的影响程度。**结果** *COL1A1* 和 *COMP* 基因低表达的胃癌患者生存预后明显好于高表达组。在基于胃癌分期的亚组分析中, 虽然 *COL1A1* 和 *COMP* 的转录水平在 I 期和 II 期内表达差异不明显, 但是 III 期和 IV 期胃癌患者中 *COL1A1* 和 *COMP* 的转录水平高于健康人群。此外, 火山图与热图提示与 *COL1A1* 和 *COMP* 基因正相关的主要富集在细胞聚集功能方面。**结论** 本研究揭示了 *COL1A1* 和 *COMP* 在胃癌中的表达差异和潜在的调控网络, 为进一步研究 *COL1A1* 和 *COMP* 在癌变过程中的作用奠定了基础。肿瘤患者中的 *COL1A1* 和 *COMP* 的表达差异有望作为胃癌潜在的预后指标。

**【关键词】** 胃癌; TCGA 数据库; 生物标志物; 生物信息学; *COL1A1*; *COMP*

## Screening of prognostic biomarkers for gastric cancer based on bioinformatics

Zi-Lin HUANG<sup>#</sup>, Ke-Shu LIU<sup>#</sup>, Xiong CHEN

Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China

<sup>#</sup>Co-first author: Zi-Lin HUANG and Ke-Shu LIU

Corresponding author: Xiong CHEN, Email: zn\_chenxiong@126.com

**【Abstract】Objective** To screen biomarkers for the clinical diagnosis and prognosis of gastric cancer. **Methods** Download the clinical information and mRNA expression data of gastric cancer from the TCGA database and screen differentially expressed genes by R software and Bioconductor software. Using GO analysis, KEGG enrichment analysis and protein interaction network analysis to further determine the core differential genes. Analyze the survival analysis of core genes in gastric cancer and their role in survival time and clinical staging. Volcano map and heat map further determine the degree of *COL1A1*, *COMP*'s influence on the transcriptome. **Results** It is found that the survival prognosis of gastric cancer patients with low expression of *COL1A1* and *COMP* gene was significantly better than that

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202101045

<sup>#</sup> 共同第一作者

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82071033)

通信作者: 陈雄, 博士, 教授, 主任医师, 博士研究生导师, Email: zn\_chenxiong@126.com

<http://whuznmedj.com>

of the high expression group. In a subgroup analysis based on the staging of gastric cancer, although the transcript levels of *COL1A1* and *COMP* were not significantly different in stages 1 and 2, the transcript levels of *COL1A1* in stage 3 and 4 GC patients were higher than that in healthy people. Furthermore, the main enrichment of volcano plots and heat map suggested positive association with *COL1A1* and *COMP* genes is in terms of cell aggregation function.

**Conclusion** This research reveals that the expression and potential regulatory network of *COL1A1* and *COMP* in gastric cancer lays the foundation for further research on the role of *COL1A1* and *COMP* in the process of carcinogenesis. The expression of *COL1A1*, *COMP* is expected to be a potential diagnostic index for gastric cancer.

**【Keywords】** Gastric cancer; TCGA database; Biomarkers; Bioinformatics; *COL1A1*; *COMP*

胃癌是全球第五大最常见的癌症和第三大最常见的癌症死亡原因,每年新发病例超 100 万例<sup>[1]</sup>。胃癌发生过程涉及多种遗传和表观遗传改变,如致癌基因的激活、抑癌基因的失活、细胞黏附分子和 DNA 错配修复基因的突变等<sup>[2-3]</sup>。常见的生物标志物如癌胚抗原和癌抗原 19-9,可能有助于胃癌的诊断,但其早期诊断效果不佳<sup>[4]</sup>。由于缺乏可靠的生物标志物用于胃癌早期诊断或筛查高危人群<sup>[6-7]</sup>,胃癌患者早期发现率低,预后普遍较差,5 年生存率低于 20%<sup>[5]</sup>,因此寻找可靠的诊断和预后标志物至关重要<sup>[8]</sup>。癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库是一个公共基因组学数据源,包括测序数据和临床样本信息,为用户提供实验和策划的基因表达信息<sup>[9]</sup>。本研究使用 TCGA 数据库中胃癌公开样本进行生物信息学分析,筛选出肿瘤患者与健康人群之间差异表达的基因<sup>[10]</sup>,并对胃癌患者的差异基因进行系统性分析,以预测新的胃癌诊断和预后标志物,旨在改善胃癌诊疗现状,为患者预后提供治疗依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 TCGA数据库分析

本研究收集 TCGA 数据库中胃癌患者临床资料(包含病理分级、临床分期、治疗、生存时间等)和测序数据中 mRNA 的表达数据,通过 TCGA 数据库在线工具筛选差异表达基因。本研究严格遵守 TCGA 发布的发表指导规范(<https://portal.gdc.cancer.gov>)。

### 1.2 LinkedOmics数据库分析

LinkedOmics (<http://www.linkedomics.org>)是

一个基于 web 的分析 TCGA 癌症相关多维数据集的平台<sup>[11-12]</sup>。本研究使用 LinkedOmics 的 LinkFinder 模块研究 TCGA 胃癌队列中与 *COL1A1*、*COMP* 相关的差异表达基因。LinkFinder 模块可提供多种属性的查询,不仅可为单个基因绘制统计图,也能查看基因组改变产生的 mRNA 或蛋白表征、临床属性的候选生物标志物以及转录因子,并且分析结果可以可视化呈现。所有结果都以火山图、热图的形式呈现。LinkedOmics 的链接解释器模块对差异表达基因进行通路和网络分析。

### 1.3 蛋白相互作用网络分析

通过在线数据库 STRING 进行蛋白-蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)网络和功能分析,筛选胃癌表达差异的关键基因对应的具有相互作用的蛋白质(相互作用分数为 0.9)。蛋白相互作用结果进一步在 cytoscape 软件中通过插件 Cytohubba 采用 MCC 算法。最后网络边缘的不同颜色展示了应用的生物信息学方法:共表达、网站预测、路径、物理交互和共定位。不同颜色的网络节点主要显示富集基因的生物功能。

### 1.4 统计学方法

本研究利用 SPSS 22.0 软件、R 3.3.5 软件和 Perl 5.22 软件对数据进行处理。使用 R 软件 Survplot 函数包采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,并进行 log-rank 检验分析胃癌患者 *COL1A1*、*COMP* 表达水平与生存期的关系。TCGA 筛选获得的差异基因通过 Bioconductor 软件的 limma 工具包(LogFC  $\geq 2$ )对基因表达数据进行差异表达分析,LinkFinder 结果采用 Pearson 相关系数进行统计学分析,统计检验  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 GO分析和KEGG富集分析差异基因

TCGA 数据集分析发现胃癌差异基因有 *COL1A1* (Collagen Type I Alpha 1 Chain)、*COMP* (Cartilage Oligomeric Matrix Protein)、*CCNE1* (Cyclin E1)、*SPPI* (Secreted Phosphoprotein 1) 等, 且该分析差异基因集的分子功能主要富集在蛋白结合、金属内肽酶活性、胞外细胞因子活动等方面; 在生物学过程方面主要富集在损伤回复、细胞黏附、蛋白水解作用、调节细胞增殖等方面; 在细胞成分方面主要富集在细胞外区、细胞外间隙、细胞表面、内质网腔高尔基腔等 (图 1)。

### 2.2 蛋白相互作用网络分析

为进一步了解上述差异基因在人体内的影响机制, 本研究通过 STRING 数据库构建了队形功

能蛋白质-蛋白质相互作用, 结果提示其中有 5 个互作网络的核心基因节点: *COL1A1*、*COMP*、*CCNE1*、*SPPI*、*LAMC2*, 以及相互作用前 20 的差异基因, 见图 2。

### 2.3 Kaplan-Meier生存分析研究结果

Kaplan-Meier 生存分析发现上述 5 个核心节点基因对于胃癌患者总生存期 (overall survival, OS) 存在一定的影响。*COL1A1* (HR=1.48, log-rank  $P < 0.001$ ) 和 *COMP* (HR=1.54, log-rank  $P < 0.001$ ) 表达水平对患者 OS 影响较大, *COL1A1* 高表达组 (第 50 个月, 30.2% vs. 43.5%,  $P < 0.05$ )、*COMP* 高表达组 (22.7% vs. 40.6%,  $P < 0.05$ ) 的胃癌患者 5 年中位生存时间均显著低于低表达组, 而 *CCNE1* 低表达的胃癌患者生存概率显著高于低表达组 (第 50 个月, 36.8% vs. 26.4%,  $P < 0.05$ ), 但是远期预后价值不具有差异性,

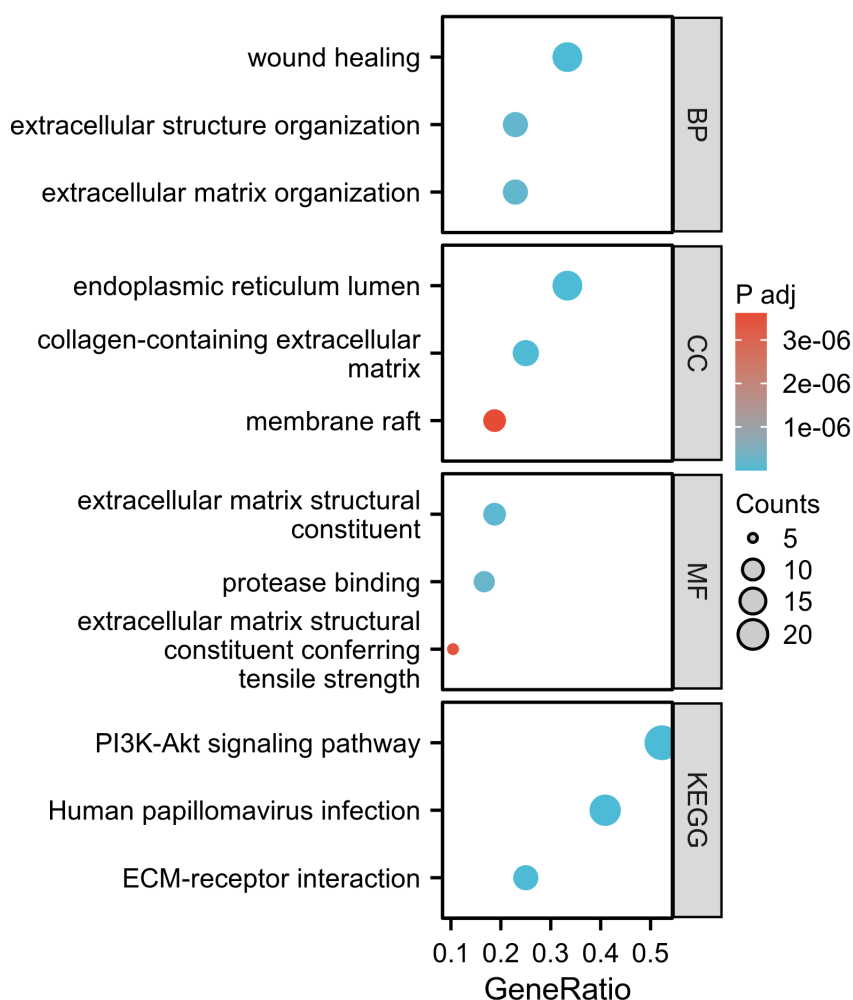


图 1 胃癌中差异基因的 GO 和 KEGG 分析

Figure 1. GO and KEGG analysis of differential genes in gastric cancer

注: BP (biological process), 生物学过程; CC (cellular component), 细胞成分; MF (molecular function), 分子功能

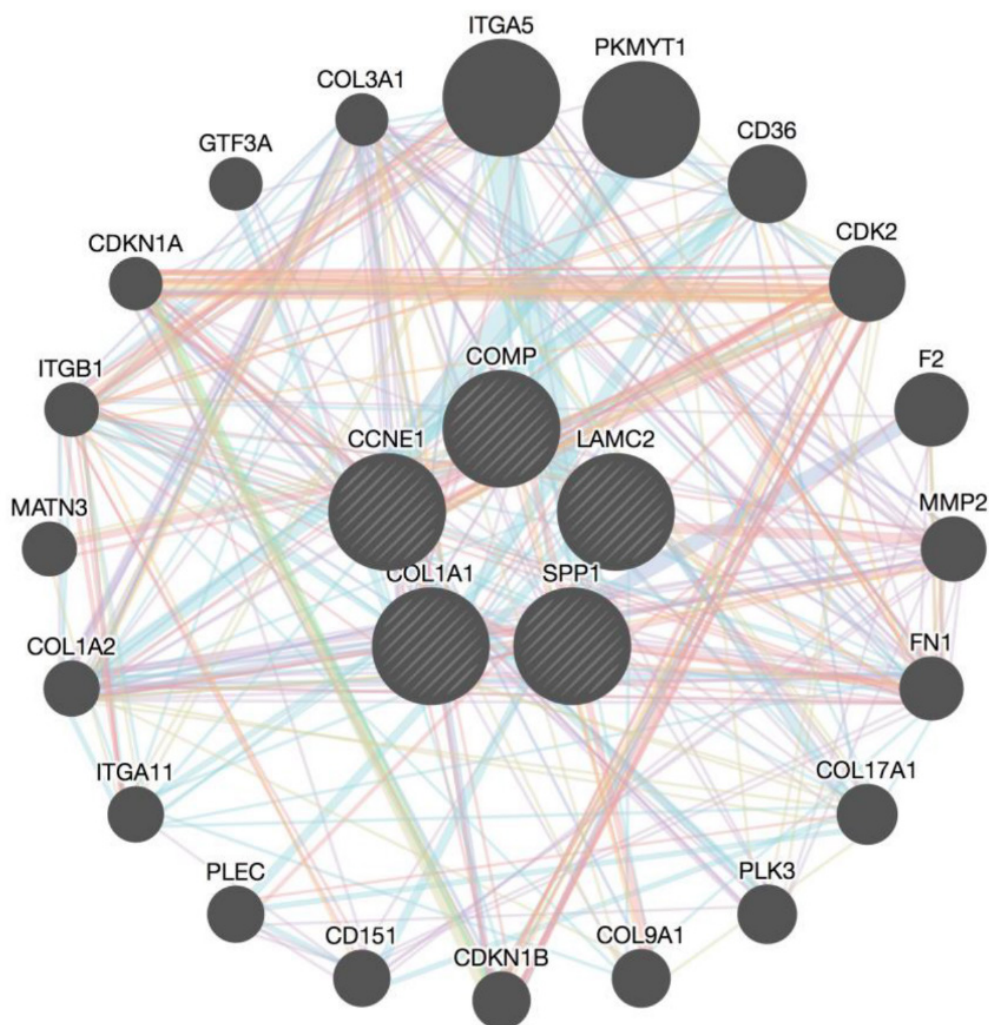


图 2 胃癌中差异基因蛋白互作网络图

Figure 2. The protein-protein interaction network of differential genes in gastric cancer

注：基于差异基因产物构建的 PPI 网络，PPI 网络图中的蛋白互动关系最强的子网络，线条颜色与图1的生物学功能富集颜色相对应；图形面积越大，说明蛋白之间的相互作用越强；各图形之间的连线代表两个蛋白间互成联系。

其余两组核心基因 *LAMC2* (HR=0.9, log-rank  $P=0.200$ )、*SPP1* (HR=1.1, log-rank  $P=0.270$ ) 的表达差异与胃癌患者的总体生存预后价值相关性未见统计学意义 (图 3)。

#### 2.4 *COL1A1*和*COMP*表达与胃癌患者分期的关系

在胃腺癌 (STAD) 中，本研究分析了正常组 (34 例)、I 期 (18 例)、II 期 (123 例)、III 期 (169 例) 和 IV 期 (41 例) 共 385 例样本的 *COL1A1* 和 *COMP* 基因的表达情况。与正常组患者相比，I~IV 期胃癌患者 *COL1A1* 基因表达水平增高；II~IV 期胃癌患者 *COMP* 基因表达水平亦显著增高，见图 4。

#### 2.5 火山图和热图分析胃癌中*COL1A1*和*COMP*相关的基因

通过 LinkedOmics 的功能模块分析发现，与 *COL1A1* 正相关的基因在 *COLs* 家族的部分基因包含有 *SPARC*、*BGN*、*CD245*、*THY1* 等，说明与 *COL1A1* 正相关的上述基因主要富集在细胞黏附、蛋白分泌和调节细胞增殖等方面。此外，与 *COMP* 正相关的基因：*SFRP4*、*ITGBL4*、*FNDC1* ( $0 < P < 1$ ) 主要调节细胞分化和细胞聚集等方面，并且能够作用于多种信号通路的上游。而与 *COL1A1* 和 *COMP* 基因负相关的富集基因 (*APIAR*、*PPA2*、*AFTPH* 等) 能够负性调节肿瘤细胞增殖 ( $-1 < P < 0$ )，见图 5。



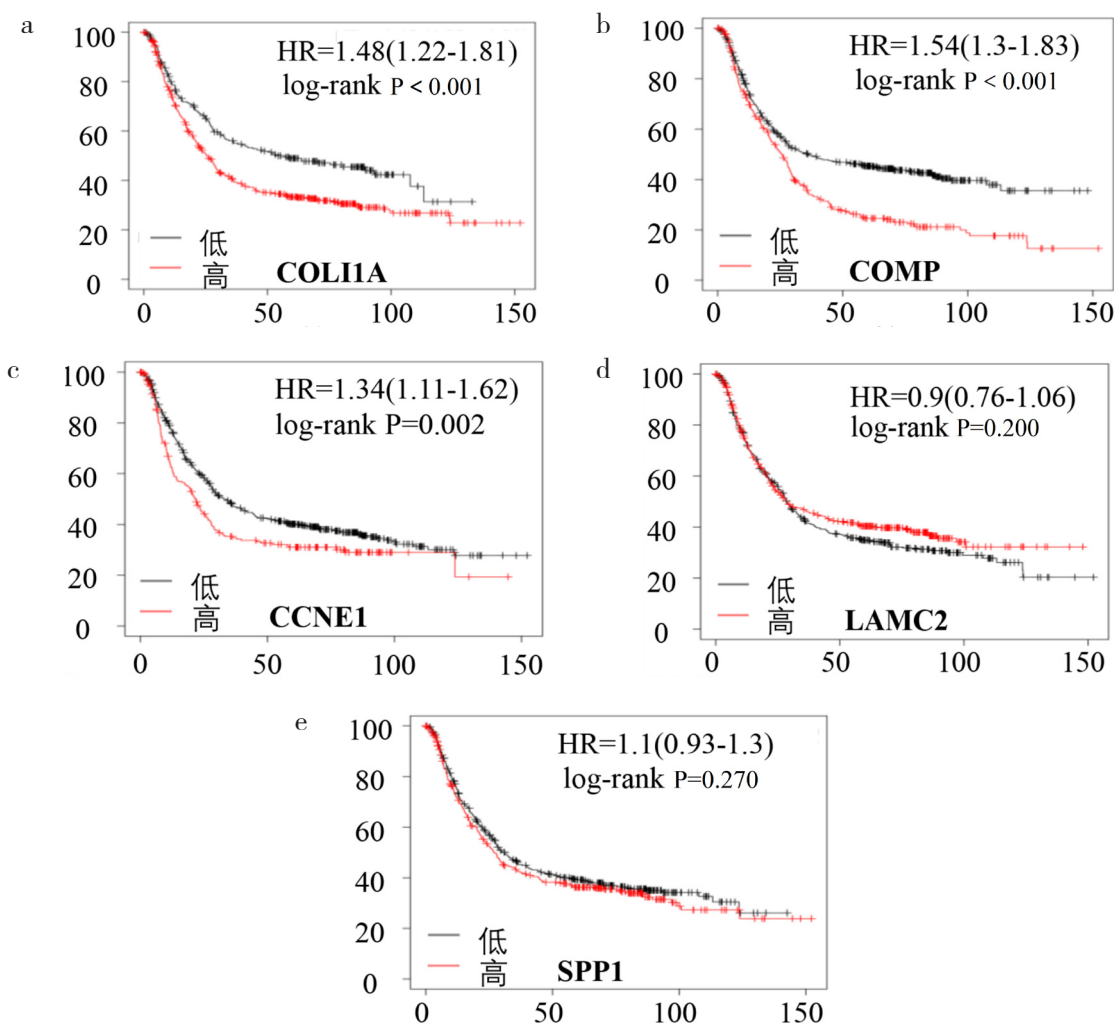


图3 胃癌基因mRNA水平的预后价值

Figure 3. The prognostic value of mRNA levels of gastric cancer

注: a: 高低COL11A 表达情况分组者总生存率的Kaplan-Meier生存曲线; b: 高低COMP 表达情况分组者总生存率的Kaplan-Meier生存曲线; c: 高低CCNE1表达情况分组者总生存率的Kaplan-Meier生存曲线; d: 高低LAMC2表达情况分组者总生存率的Kaplan-Meier生存曲线; e: 高低SPP1表达情况分组者总生存率的Kaplan-Meier生存曲线

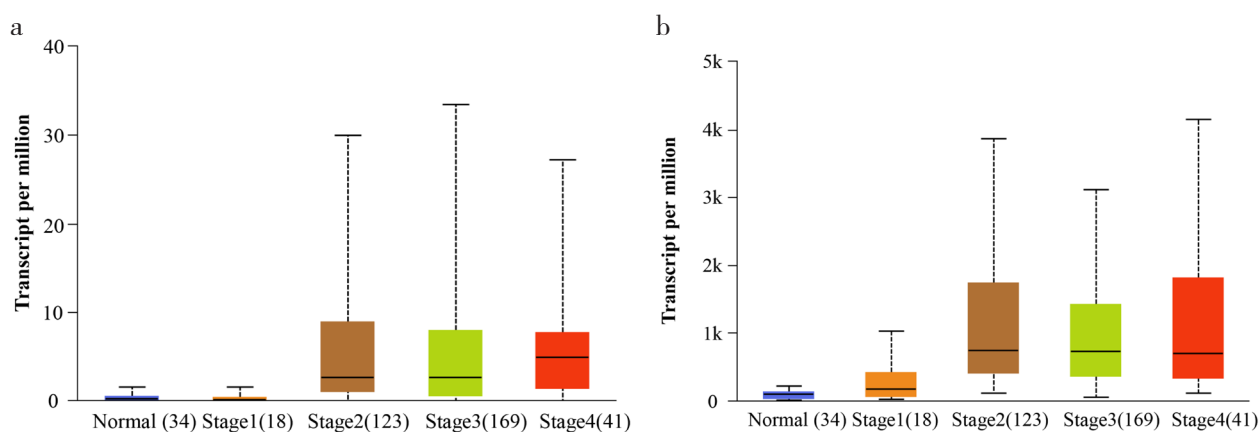


图4 COL1A1, COMP在不同分期胃癌与正常个体中的相对表达的箱线图

Figure 4. Box-plot of relative expression of COL1A1 and COMP in different stage gastric cancer or normal individuals

注: a: 基于个体癌症分期的COL1A1在STAD中的表达; b: COMP在STAD中的表达与肿瘤分期的关系

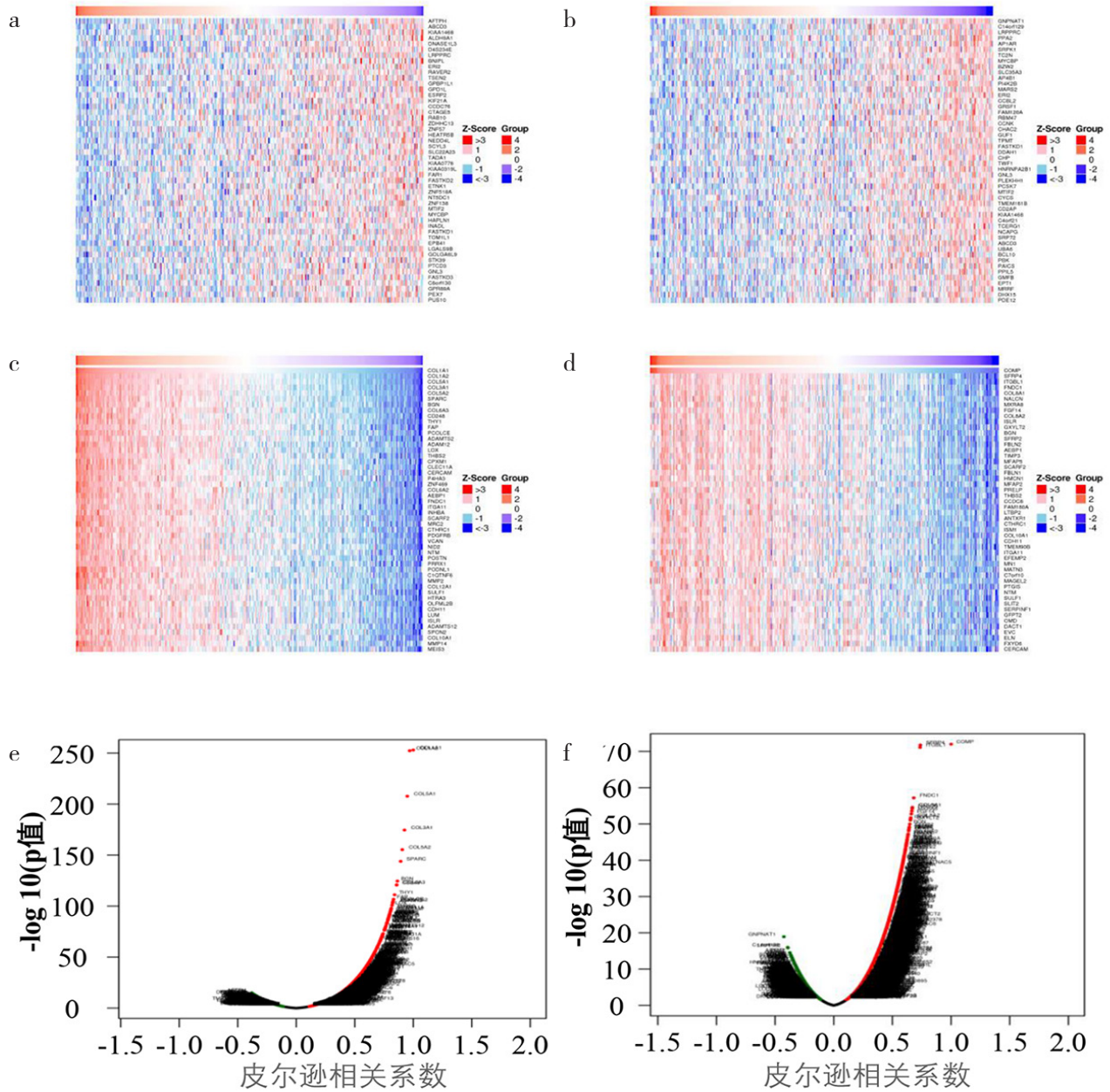


图5 胃癌中基因差异表达与COL1A1、COMP的相关性 (LinkedOmics)

Figure 5. Correlation between differential expression of gene and COL1A1, COMP in gastric cancer (Linkedomics)

注: a: COL1A1负相关基因热图; b: COMP负相关基因热图; c: COL1A1正相关基因热图; d: COMP正相关基因热图; e: COL1A1相关基因的皮尔逊系数点图; f: COMP相关基因的皮尔逊系数点图

### 3 讨论

本研究发现 COL1A1、COMP、CCNE1、SPPI、LAMC2 五个基因与胃癌发生相关, 通过生存分析并结合临床患者癌症分期进一步筛选出 COL1A1、COMP 与胃癌发生密切相关, LinkedOmics 功能模块分析也显示了 COL1A1、COMP 对转录组有广泛影响, 有望作为胃癌诊断和

预后预测的潜在标志物。

目前与胃癌预后相关的诊疗标志物主要集中于DNA甲基化、长链非编码RNA、PD-1/PD-L1、循环癌细胞等方面。而胃肠肿瘤的发生与转移与细胞的局部黏附和突变紧密相关, 因此与细胞增殖、细胞黏附及肿瘤细胞分化相关的 COL1A1 和 COMP 是较为合适的基因标志物。胶原是细胞外基质的重要组成部分, I型、II型和III型胶原的

比例最高。作为 I 型胶原家族的成员, *COL1A1* 与肿瘤细胞增殖和侵袭的关系已在许多癌症中被报道, 如乳腺癌和肾癌<sup>[13-14]</sup>。*COL1A1* 表达可促进乳腺癌转移, 是一种新的乳腺癌预后生物标志物和潜在的治疗靶点<sup>[15-16]</sup>。在本研究中, 组织中均为高表达, 在 PPI 交互网络中 *COL1A1* 和 *COMP* 均处于中心位置, 且显著富集到胞外基质受体和黏着斑信号等通路。国外已有研究表明, *COL1A1* 在乳腺癌和肺癌中高表达, *COL1A1* 的敲除缺失可以影响多种基因表达, 其机制可能是通过改变肿瘤微环境来降低肿瘤的迁移能力和增殖能力, 从而抑制肿瘤细胞浸润生长及向别处转移<sup>[17-18]</sup>。此外, 在间皮瘤中, *COL1A1* 的突变与中性粒细胞、CD4+ T 细胞和树突状细胞浸润具有明显的相关性; 同时, *COL1A1* 的表达水平与肿瘤浸润纯度、CD4+ T 细胞、巨噬细胞和中性粒细胞有显著相关性<sup>[19]</sup>。另一项综合生物信息学分析也发现 *COL1A1* 与胃癌的发病机制相关<sup>[20]</sup>。所以, *COL1A1* 的表达差异可能受胃癌肿瘤免疫微环境调节。

*COMP* 是一种 524kda 的可溶性五聚糖蛋白<sup>[21]</sup>, 在多种细胞及组织中表达, 通过与细胞表面的整合素结合发挥生物活性, 目前研究表明 *COMP* 的异常表达在骨骼疾病、血管生成、乳腺癌及前列腺癌中发挥重要作用<sup>[22-23]</sup>。肝癌患者血清中 *COMP* 水平可用于肝癌发展的无创评估诊断<sup>[24]</sup>。且 *COMP* 在肝癌中诱导依赖 CD36 的 MEK/ERK 和 PI3K/AKT 通路的激活, 以及一系列促肿瘤因子的分泌, 包括 EMT makers、MMP-2/9、Slug 和 Twist, 从而促进其促肿瘤作用。在肝癌细胞与活化的造血干细胞之间的动态相互作用中 *COMP* 也发挥了重要作用, 并且该基因可通过阻断半胱天冬酶 -3 的活化和诱导 IAP 家族的生存蛋白 (BIRC3, BIRC2, BIRC5 和 XIAP) 来抑制细胞凋亡<sup>[25-26]</sup>。而关于 *COMP* 的免疫组化研究发现在胃癌组织中该基因表达高于正常胃黏膜和癌旁组织, 同时胃低分化腺癌组织高于高、中分化胃癌组织以及癌旁组织高于正常胃黏膜组织表达, 提示该蛋白可能参与胃癌发生与发展, 其作用机制可能与 *COMP* 蛋白诱导凋亡抑制因子的表达, 抑制细胞的凋亡有关<sup>[27-28]</sup>。结果提示, *COMP* 蛋白的表达与胃癌的分化程度、淋巴结转移及 TNM 分期有关, 随着胃癌组织分化程度的降低、淋巴结转移

及 TNM 分期的增加, 阳性表达率则升高。但细胞的凋亡涉及众多细胞因子的参与, 至于 *COMP* 蛋白如何在胃癌发生与发展中发挥作用, 有待后续的进一步研究。虽然目前尚未明确 *COL1A1*、*COMP* 在胃癌细胞中的确切影响作用, 但根据当前数据库分析以及已发表的文献报道, 推测二者可能通过影响胃癌肿瘤细胞的运动和转移促进肿瘤细胞聚集和局部粘附, 可能与胃癌的发生发展具有重要关系。

本研究仍存在一定的局限性。首先, 近年来越来越多的实验研究从蛋白质表达水平去检测 *COL1A1* 和 *COMP* 在肿瘤以及癌旁组织中的表达情况, 但是其基因下游富集对应着多种细胞代谢通路以及细胞黏附机制, 令研究者难以确定其中主要影响胃癌肿瘤细胞发生转移和增殖的重要机制。而且针对上述关键基因的靶向干预研究数据依旧不足, 难以确保敲低或者抑制 *COL1A1* 和 *COMP* 的表达来观察肿瘤细胞系的结果。其次, TCGA 数据库中关于胃癌的相关数据缺乏对胃癌患者生活质量数据的关注, 可能忽略了胃癌患者患病后因为生活原因导致的死亡或者失访。再次, 上述预后相关基因可能受到外界因素的干扰, 而 TCGA 的数据库中也未完全纳入相关数据集案例如吸烟、饮酒、HPV 感染状态以及婚姻质量等临床外的数据, 因此在统计分析胃癌患者预后相关基因的表达情况时可能不够完善。最后, 虽然当前中国地区关于胃癌的治疗预防受到社会的广泛关注, 但是相关研究多局限于小规模、局部的抽样调查, 缺乏大规模、全人群的时间动态基因数据, 将中国国民健康相关的胃癌基因数据研究同欧美地区的同类型研究进行对比的科学性不足。

综上所述, 本研究基于生物信息学方法研究发现 *COL1A1*, *COMP* 是对胃癌有预后价值的关键基因。未来可进一步探究胃癌发生发展的潜在分子机制, 证实其诊疗价值。

## 参考文献

- 1 Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(4): 313. DOI: 10.3322/caac.21609.
- 2 Rosenbaum MW, Gonzalez RS. Targeted therapy for upper gastrointestinal tract cancer: current and future



- prospects[J]. *Histopathology*, 2021, 78(1): 148–161. DOI: [10.1111/his.14244](https://doi.org/10.1111/his.14244).
- 3 Hsu A, Chudasama R, Almhanna K, et al. Targeted therapies for gastroesophageal cancers[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(17): 1104. DOI: [10.21037/atm-20-3265](https://doi.org/10.21037/atm-20-3265).
- 4 Ning S, Wei W, Li J, et al. Clinical significance and diagnostic capacity of serum TK1, CEA, CA 19–9 and CA 72–4 levels in gastric and colorectal cancer patients[J]. *J Cancer*, 2018, 9(3): 494–501. DOI: [10.7150/jca.21562](https://doi.org/10.7150/jca.21562).
- 5 Mereiter S, Balmaña M, Gomes J, et al. Glycomic approaches for the discovery of targets in gastrointestinal cancer[J]. *Front Oncol*, 2016, 6: 55. DOI: [10.3389/fonc.2016.00055](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00055).
- 6 何磊. 生物标记物在胃癌诊断及预后中作用的研究进展[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(9): 1004–1008. [He L. Research prowess on the role of biomarkers in the diagnosis and prognosis of gastric cancer[J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2020, 33(9): 1004–1008.] DOI: [10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.09.022](https://doi.org/10.16571/j.cnki.1008-8199.2020.09.022).
- 7 Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, et al. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014, 23(5): 700–713. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-13-1057](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057).
- 8 Razzak M. Gastrointestinal cancer: is now the time to extend biomarker stratification to other RAS–family genes?[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2013, 10(11): 605. DOI: [10.1038/nrclinonc.2013.176](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.176).
- 9 Paull EO, Aytes A, Jones SJ, et al. A modular master regulator landscape controls cancer transcriptional identity[J]. *Cell*, 2021, 184(2): 334–351. DOI: [10.1016/j.cell.2020.11.045](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.045).
- 10 Lan Q, Wang P, Tian S, et al. Mining TCGA database for genes of prognostic value in gastric cancer microenvironment[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(19): 11120–11132. DOI: [10.1111/jcmm.15595](https://doi.org/10.1111/jcmm.15595).
- 11 Vasaikar SV, Straub P, Wang J, et al. LinkedOmics: analyzing multi–omics data within and across 32 cancer types[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D956–D963. DOI: [10.1093/nar/gkx1090](https://doi.org/10.1093/nar/gkx1090).
- 12 Liu F, Wu H. Identification of prognostic biomarkers and molecular targets among JAK family in breast cancer[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 97–114. DOI: [10.2147/JIR.S284889](https://doi.org/10.2147/JIR.S284889).
- 13 Boguslawska J, Kedzierska H, Poplawski P, et al. Expression of genes involved in cellular adhesion and extracellular matrix remodeling correlates with poor survival of patients with renal cancer[J]. *J Urol*, 2016, 195(6): 1892–1902. DOI: [10.1016/j.juro.2015.11.050](https://doi.org/10.1016/j.juro.2015.11.050).
- 14 Liu T, Ye P, Ye Y, et al. Circular RNA hsa\_circRNA\_002178 silencing retards breast cancer progression via microRNA–328–3p–mediated inhibition of COL1A1[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(3): 2189–2201. DOI: [10.1111/jcmm.14875](https://doi.org/10.1111/jcmm.14875).
- 15 Wang Y, Xu H, Zhu B, et al. Systematic identification of the key candidate genes in breast cancer stroma[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2018, 23: 44. DOI: [10.1186/s11658-018-0110-4](https://doi.org/10.1186/s11658-018-0110-4).
- 16 Gumpenberger M, Wessner B, Graf A, et al. Remodeling the skeletal muscle extracellular matrix in older age–effects of acute exercise stimuli on gene expression[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7089. DOI: [10.3390/ijms21197089](https://doi.org/10.3390/ijms21197089).
- 17 Geng Q, Shen Z, Li L, et al. COL1A1 is a prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in lung cancer[J]. *PeerJ*, 2021, 9: e11145. DOI: [10.7717/peerj.11145](https://doi.org/10.7717/peerj.11145).
- 18 Shao ZM, Nguyen M. Tumor–specific DNA in plasma of breast cancer patients[J]. *Anticancer Drugs*, 2002, 13(4): 353–357. DOI: [10.1097/00001813-200204000-00003](https://doi.org/10.1097/00001813-200204000-00003).
- 19 Zhang C, Liu S, Wang X, et al. COL1A1 is a potential prognostic biomarker and correlated with immune infiltration in mesothelioma[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 5320941. DOI: [10.1155/2021/5320941](https://doi.org/10.1155/2021/5320941).
- 20 Liu X, Wu J, Zhang D, et al. Identification of potential key genes associated with the pathogenesis and prognosis of gastric cancer based on integrated bioinformatics analysis[J]. *Front Genet*, 2018, 9: 265. DOI: [10.3389/fgene.2018.00265](https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00265).
- 21 Posey KL, Coustry F, Hecht JT. Cartilage oligomeric matrix protein: COMPathies and beyond[J]. *Matrix Biol*, 2018, 71–72: 161–173. DOI: [10.1016/j.matbio.2018.02.023](https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.02.023).
- 22 Liu TT, Liu XS, Zhang M, et al. Cartilage oligomeric matrix protein is a prognostic factor and biomarker of colon cancer and promotes cell proliferation by activating the Akt pathway[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(6): 1049–1063. DOI: [10.1007/s00432-018-2626-4](https://doi.org/10.1007/s00432-018-2626-4).
- 23 Englund E, Bartoschek M, Reitsma B, et al. Cartilage



- oligomeric matrix protein contributes to the development and metastasis of breast cancer[J]. *Oncogene*, 2016, 35(43): 5585–5596. DOI: [10.1038/onc.2016.98](https://doi.org/10.1038/onc.2016.98).
- 24 Norman GL, Gatselis NK, Shums Z, et al. Cartilage oligomeric matrix protein: A novel non-invasive marker for assessing cirrhosis and risk of hepatocellular carcinoma[J]. *World J Hepatol*, 2015, 7(14): 1875–1883. DOI: [10.4254/wjh.v7.i14.1875](https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i14.1875).
- 25 Li Q, Wang C, Wang Y, et al. HSCs-derived COMP drives hepatocellular carcinoma progression by activating MEK/ERK and PI3K/AKT signaling pathways[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 231. DOI: [10.1186/s13046-018-0908-y](https://doi.org/10.1186/s13046-018-0908-y).
- 26 Gagarina V, Carlberg AL, Pereira-Mouries L, et al. Cartilage oligomeric matrix protein protects cells against death by elevating members of the IAP family of survival proteins[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(1): 648–659. DOI: [10.1074/jbc.M704035200](https://doi.org/10.1074/jbc.M704035200).
- 27 Zhao X, Wu S, Jing J. Identifying diagnostic and prognostic biomarkers and candidate therapeutic drugs of gastric cancer based on transcriptomics and single-cell sequencing[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27: 1609955. DOI: [10.3389/pore.2021.1609955](https://doi.org/10.3389/pore.2021.1609955).
- 28 Zhao Q, Xie J, Xie J, et al. Weighted correlation network analysis identifies FN1, COL1A1 and SERPINE1 associated with the progression and prognosis of gastric cancer[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 31(1): 59–75. DOI: [10.3233/CBM-200594](https://doi.org/10.3233/CBM-200594).

收稿日期: 2021 年 01 月 22 日 修回日期: 2021 年 03 月 05 日  
本文编辑: 李 阳 黄 笛

引用本文: 黄子林, 刘可舒, 陈雄. 基于生物信息学筛选胃癌预后生物标志物[J]. 数理医药学杂志, 2023, 36(2): 95–103. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202101045](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202101045)  
Huang ZL, Liu KS, Chen X. Screening of prognostic biomarkers for gastric cancer based on bioinformatics[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2023, 36(2): 95–103. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202101045](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202101045)