

基于GEO数据库鉴定ADIPOQ为脂肪肉瘤预后良好的生物标志物



赵欢欢^{1,2}, 张国川¹

1. 河北医科大学第三医院骨肿瘤科 (石家庄 050051)

2. 保定市第一中心医院骨四科 (河北保定 071000)

【摘要】目的 探寻脂肪肉瘤的预后生物标志物, 以作为其潜在的治疗靶点。**方法** 从基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO) 中下载 GSE21122、GSE159659 及 GSE30929 数据集, 采用 R 语言 limma 包鉴定脂肪肉瘤与正常脂肪组织间的显著差异基因, 利用 ggvenn 包获得共同差异基因。利用 survival 和 survminer 包进行 Cox 回归分析和 Kaplan-Meier 生存分析。采用 corr.text 函数分析 ADIPOQ 与多种免疫检查点分子的相关性。利用 clusterProfiler 包对高低表达 ADIPOQ 脂肪肉瘤之间的差异表达基因进行功能富集分析。**结果** 在 GSE21122 和 GSE159659 数据集中, 分别鉴定出 155 个和 39 个显著差异基因。Venn 图显示存在 25 个共同差异基因。多因素 Cox 回归分析结果显示, ADIPOQ 可作为脂肪肉瘤预后良好的独立因素 [HR=0.68, 95%CI (0.49, 0.94), $P=0.022$]。与正常脂肪组织相比, ADIPOQ 在脂肪肉瘤组织中显著低表达 ($P < 0.001$)。Kaplan-Meier 生存分析结果显示, 高表达 ADIPOQ 脂肪肉瘤患者的无远处复发生存期 (distant recurrence free survival, DRFS) 显著高于低表达组 ($P < 0.001$)。Spearman 相关性分析结果显示, ADIPOQ 与 ICOS、TNFSF9、LAG3、CTLA4、CD47、CD200、CD86、PDCD1LG2 等免疫检查点分子量呈负相关关系 ($P < 0.05$)。基因本体 (Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 分析结果显示, 高低表达 ADIPOQ 脂肪肉瘤之间的上调基因在营养物质代谢及相关通路中富集, 下调基因在细胞分裂、细胞周期等生物学功能中富集。**结论** ADIPOQ 可作为脂肪肉瘤患者预后良好的生物标志物, 其可能具有抑制多种免疫检查点表达的作用, 从而改善脂肪肉瘤患者的预后。

【关键词】 脂肪肉瘤; ADIPOQ; GEO 数据库; 预后; 生物标志物

Identification of ADIPOQ as a favorable prognostic biomarker for liposarcoma based on GEO database

ZHAO Huanhuan^{1,2}, ZHANG Guochuan¹

1. Department of Orthopedic Oncology, Hebei Medical University Third Hospital, Shijiazhuang 050051, China

2. Fourth Department of Orthopedics, Baoding NO.1 Central Hospital, Baoding 071000, Hebei Province, China

Corresponding author: ZHANG Guochuan, Email: hbsygzlhy@163.com

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202403095

通信作者: 张国川, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: hbsygzlhy@163.com

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

【Abstract】Objective To explore the prognostic biomarkers for liposarcoma as potential therapeutic targets. **Methods** GSE21122, GSE159659, and GSE30929 datasets were downloaded from Gene Expression Omnibus (GEO) database. The significantly differentially expressed genes between liposarcoma and normal adipose tissues were identified using the limma package of R language. The common differentially expressed genes were obtained using the ggvenn package. The survival and survminer packages were performed for Cox regression analysis and Kaplan-Meier survival analysis. The correlation between *ADIPOQ* and multiple immune checkpoint molecules was analyzed using the corr. text function. Functional enrichment analysis of differentially expressed genes between liposarcomas with high and low *ADIPOQ* was performed by clusterProfiler package. **Results** In GSE21122 and GSE159659 datasets, 155 and 39 significantly differentially expressed genes were identified, respectively. The Venn plot displayed the 25 common differentially expressed genes. Multivariate Cox regression analysis showed that *ADIPOQ* could serve as an independent factor for the favorable prognosis of liposarcoma [HR=0.68, 95%CI (0.49, 0.94), $P=0.022$]. Compared with normal adipose tissues, *ADIPOQ* was significantly downregulated in liposarcoma tissues ($P<0.001$). Kaplan-Meier survival analysis showed that liposarcoma patients with high level of *ADIPOQ* had significantly longer distant recurrence free survival (DRFS) than those with low *ADIPOQ* ($P<0.001$). Spearman correlation analysis showed that *ADIPOQ* was negatively correlated with immune checkpoint molecules such as *ICOS*, *TNFSF9*, *LAG3*, *CTLA4*, *CD47*, *CD200*, *CD86*, and *PDCD1LG2* ($P<0.05$). Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analyses revealed that the upregulated genes between liposarcomas with high and low *ADIPOQ* were abundant in nutrient metabolism and metabolism-related pathways, while downregulated genes were involved in biological function of cell division and cell cycle. **Conclusion** *ADIPOQ* could serve as a favorable prognostic biomarker for liposarcoma, and it may have the effect of inhibiting the expression of multiple immune checkpoints, thereby improving the prognosis of liposarcoma patients.

【Keywords】 Liposarcoma; *ADIPOQ*; GEO database; Prognosis; Biomarker

软组织肉瘤是一种起源于间充质组织的罕见异性肿瘤，约占所有恶性肿瘤的 1%，其包含 50 多种组织学亚型，而脂肪肉瘤约占所有软组织肉瘤病例的 20%^[1-3]。目前，局限性脂肪肉瘤的治疗以根治性手术切除为主，也可联合放射治疗，以有效降低肿瘤复发和死亡的风险^[4]。对于无法切除或已发生转移者，蒽环类化疗药物的全身性治疗已作为标准一线治疗方案，但脂肪肉瘤的整体化疗敏感性仍较低^[5]。分子靶向药物的面世改善了多种恶性肿瘤的预后，但其在软组织肉瘤的治疗中并未获得显著疗效^[6]。因此，新型预后生物标志物的鉴定显得较为重要，其可能成为脂肪肉瘤的潜在治疗靶点。本研究采用生物信息学的方法探寻与脂肪肉瘤预后显著相关的生物标志物，并探索 *ADIPOQ* 在脂肪肉瘤中与多种免疫检

查点的关系，为今后脂肪肉瘤分子靶向治疗提供一定的参考。

1 资料与方法

1.1 数据来源

基于基因表达综合数据库 (Gene Expression Omnibus, GEO)^[7] (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 下载 GSE21122、GSE159659 及 GSE30929 数据集。从 GSE21122 数据集获取 89 例脂肪肉瘤组织和 9 例正常脂肪组织的 mRNA 测序数据；从 GSE159659 数据集获取 30 例脂肪肉瘤组织和 15 例脂肪组织的 mRNA 测序数据；GSE30929 数据集包含 140 例脂肪肉瘤组织的 mRNA 测序数据及其所对应患者的无远处复发生存期 (distant recurrence survival, DRFS) 等预后信息。

1.2 脂肪肉瘤组织和正常脂肪组织之间差异基因筛选

运用 R 语言 limma 包^[8]分别从 GSE21122 和 GSE159659 数据集获取脂肪肉瘤组织和正常脂肪组织之间的显著差异基因, 其筛选标准设为 $|\log_2 \text{fold change} (\log FC)| > 2$ 和 $\text{adjusted } P < 0.05$, 火山图绘制由 R 语言 ggplot2 包^[9]实现。利用 ggvenn 包制作韦恩图, 获得二者的共同差异基因。

1.3 基于共同差异基因进行Cox回归分析

将所获得的共同差异基因作为自变量, 对 GSE30929 数据集中 140 例脂肪肉瘤患者进行 Cox 回归分析。首先对每个基因进行单因素 Cox 回归分析, 从中选取与预后显著相关的基因 ($P < 0.05$)。然后运行 step 函数进行逐步回归, 在不违背比例风险假定的前提下进行多因素 Cox 回归分析。Cox 回归分析由 R 语言 survival 和 survminer 包实现, 可视化分析由 forestplot 包实现。

1.4 脂肪肉瘤组织中ADIPOQ的表达水平及Kaplan–Meier生存分析

采用 R Studio 软件分别读取 GSE21122 和 GSE159659 数据集中样本的 ADIPOQ 表达数据, 分析脂肪肉瘤组织与正常脂肪组织之间 ADIPOQ 的表达差异, 结果由 R 语言 ggplot2 包实现可视化。依据 GSE30929 数据集中 140 例脂肪肉瘤组织 ADIPOQ 表达量的中位值, 将其分为 ADIPOQ 高表达组和低表达组, 利用 R 语言 survival 和 survminer 包进行 Kaplan–Meier 生存分析。

1.5 脂肪肉瘤组织中ADIPOQ与多种免疫检查点的相关性分析

从 GSE30929 数据集 140 例脂肪肉瘤组织的基因表达数据中筛选得到 VTCN1、ICOS、TNFSF14、TNFSF9、LAG3、LGALS9、CTLA4、SIRPA、CD47、CD200、CD96、CD86、CD80、CD28、PDCD1LG2 及 PDCD1 共 16 种免疫检查点的表达情况, 采用 corr.text 函数将其与 ADIPOQ 进行 Spearman 相关性分析, 从而筛选出与 ADIPOQ 相关性显著的免疫检查点, 进一步分析其在 ADIPOQ 高表达组和低表达组之间的表达差异, 结果均由 ggplot2 包进行可视化。

1.6 高低表达ADIPOQ脂肪肉瘤之间差异表达基因的功能富集分析

利用 R 语言 limma 包获取 GSE30929 数据集中 70 例 ADIPOQ 高表达与 70 例 ADIPOQ 低表

达脂肪肉瘤组织之间的差异表达基因, 筛选标准设为 $|\log_2 \text{fold change} (\log FC)| > 1$ 和 $\text{adjusted } P < 0.05$, 并绘制火山图。利用 clusterProfiler 包分别对上调和下调的差异基因进行基因本体 (Gene Ontology, GO) 生物学过程和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 富集分析, 将 $q\text{-value} < 0.05$ 作为显著性富集的阈值。

1.7 统计学方法

所有统计学分析均由 R 语言 (v 4.2.1) 完成。两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验, Kaplan–Meier 生存分析采用 log-rank 检验, 相关性分析采用 Spearman 相关系数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 脂肪肉瘤组织和正常脂肪组织之间的差异基因

在 GSE21122 数据集中, 脂肪肉瘤组织与正常脂肪组织之间被鉴定出 27 个显著上调的基因和 128 个显著下调的基因, 见图 1-A; 在 GSE159659 数据集中, 共获取 3 个显著上调的基因和 36 个显著下调的基因, 见图 1-B。Venn 图结果显示, 脂肪肉瘤组织和正常脂肪组织存在 25 个共同差异基因, 见图 1-C、图 2-A。

2.2 单因素和多因素Cox回归分析

通过单因素 Cox 回归分析, 从 25 个差异基因中筛选出与脂肪肉瘤患者预后显著相关的基因共 20 个: ADIPOQ、MT1E、PRELP、CALB2、FOSB、SLC19A3、GPD1、HBB、RBP4、CIDEA、SI100B、LEP、FHL1、GYG2、MAOA、PRKAR2B、AQP7、PLIN1、ADH1B、FABP4, 见图 2-A。然后通过逐步回归法自动选择出最优模型, 其自变量包含 ADIPOQ、MT1E、GPD1、HBB、RBP4、CIDEA、LEP、GYG2、PRKAR2B、FABP4。运用 cox.zph 函数验证 Cox 回归模型的比例风险假定, 结果显示各自变量的检验和全局检验的 P 值均大于 0.05, 表示没有违背比例风险的假定, 见图 2-B。最后构建多因素 Cox 回归模型, 结果显示 ADIPOQ 基因可作为脂肪肉瘤预后良好的独立因素 [HR=0.68, 95%CI (0.49, 0.94), $P=0.022$]; 此外, 基因 MT1E、GYG2、FABP4 也分别与脂肪肉瘤预后具有相关性, 见图 2-C。

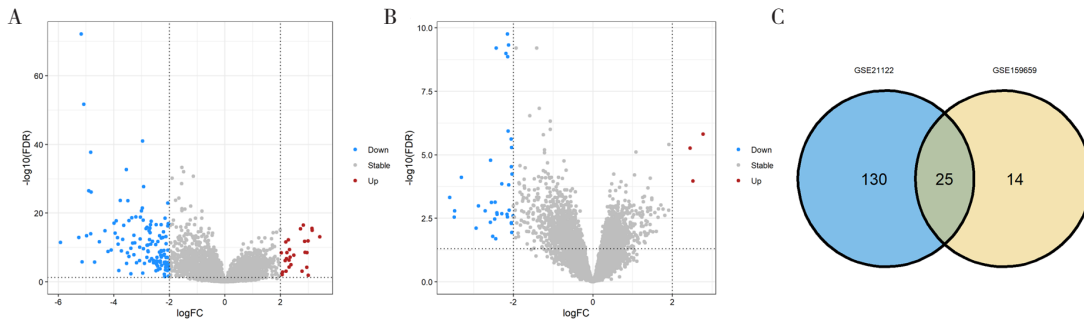


图1 脂肪肉瘤组织和正常脂肪组织之间差异表达基因筛选

Figure 1. The screening of differentially expressed genes between liposarcoma tissue and normal adipose tissue

注：A. GSE21122数据集中脂肪肉瘤组织与正常脂肪组织之间的差异表达基因；B. GSE159659数据集中脂肪肉瘤组织与正常脂肪组织之间的差异表达基因；C. Venn图。

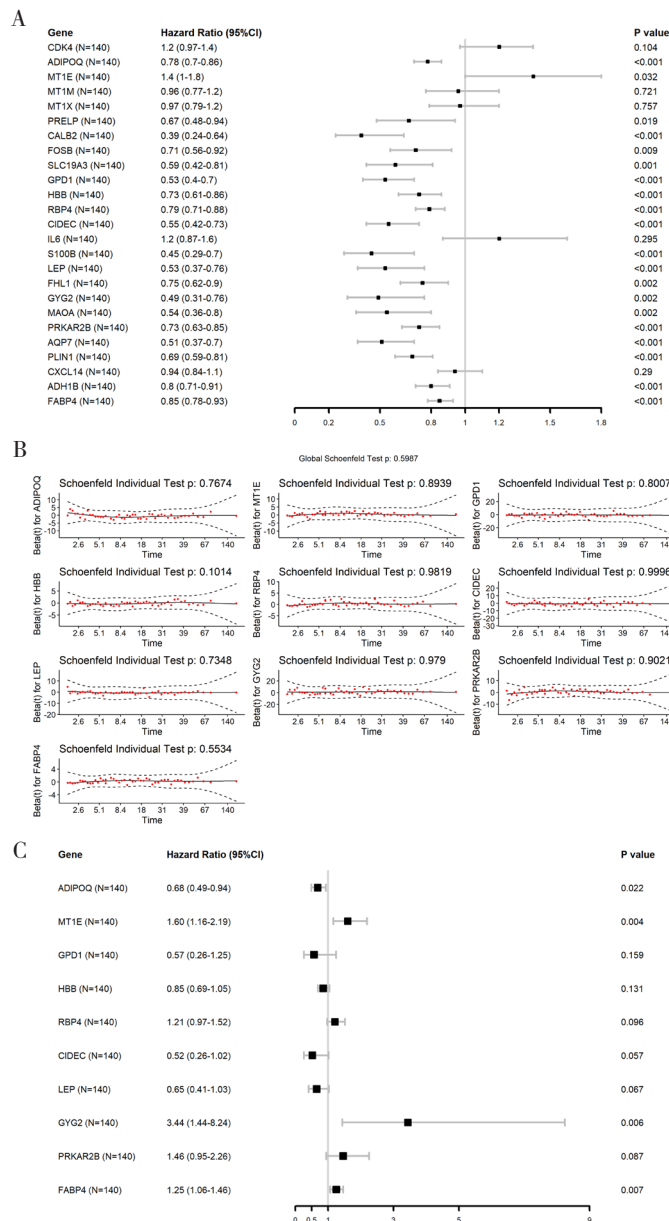


图2 差异表达基因在脂肪肉瘤患者中的单因素和多因素Cox回归分析

Figure 2. Univariate and multivariate Cox regression analysis for the differentially expressed genes in patients with liposarcoma

注：A. 单因素Cox回归分析；B. Cox回归模型比例风险假定的验证；C. 多因素Cox回归模型构建。

2.3 ADIPOQ在脂肪肉瘤组织中的表达水平和Kaplan–Meier生存分析

在 GSE21122 数据集中，脂肪肉瘤组织中 *ADIPOQ* 表达量较正常脂肪组织显著降低 ($P < 0.001$)，见图 3-A；在 GSE159659 数据集中，脂肪肉瘤组织中 *ADIPOQ* 表达量较脂肪组织同样表现为显著降低 ($P < 0.001$)，见图 3-B。通过 Kaplan–Meier 生存分析，进一步验证了高表达 *ADIPOQ* 的脂肪肉瘤患者比 *ADIPOQ* 低表达者拥有更长的 DRFS ($P < 0.001$)，见图 3-C，这与 Cox 回归分析结果一致。

2.4 脂肪肉瘤中 *ADIPOQ* 与多种免疫检查点的相关性分析

Spearman 相关性分析结果显示，脂肪肉瘤中 *ADIPOQ* 与多种免疫检查点呈显著负相关，包括 *ICOS*、*TNFSF9*、*LAG3*、*CTLA4*、*CD47*、*CD200*、*CD86*、*PDCD1LG2* 等，见图 4-A。同时，与在 *ADIPOQ* 低表达组中的表达相比，上述免疫检查点在 *ADIPOQ* 高表达组中均呈现出显著低表达，见图 4-B。以上结果提示在脂肪肉瘤中，*ADIPOQ* 可能具有抑制多种免疫检查点表达的作用，从而改善患者预后。

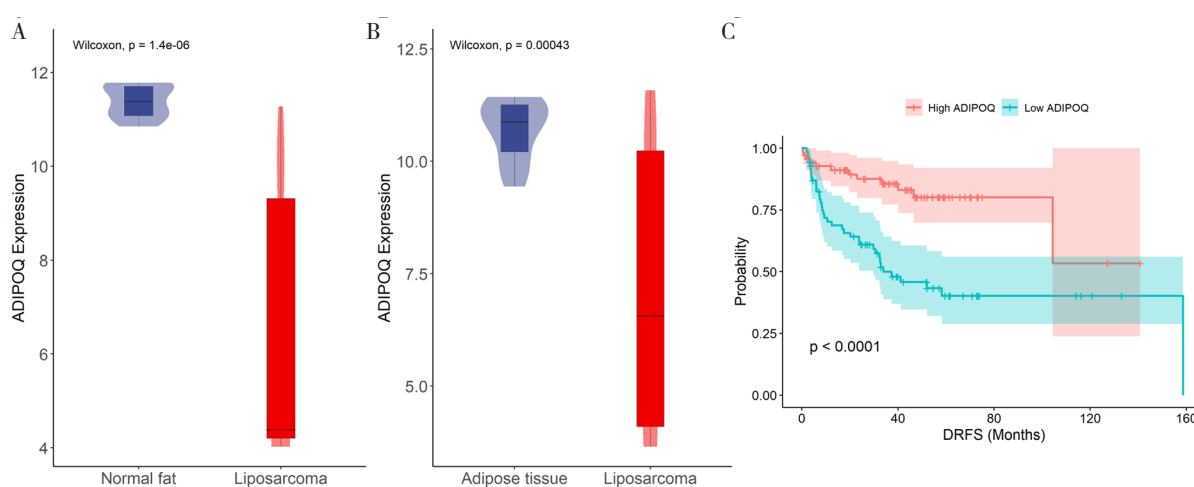


图3 脂肪肉瘤中 *ADIPOQ* 的表达水平及Kaplan–Meier生存分析

Figure 3. The expression level and Kaplan–Meier survival analysis of *ADIPOQ* in liposarcoma

注：A. GSE21122数据集中脂肪肉瘤与正常脂肪组织之间 *ADIPOQ* 的表达差异；B. GSE159659数据集中脂肪肉瘤与正常脂肪组织之间 *ADIPOQ* 的表达差异；C. Kaplan–Meier生存分析。

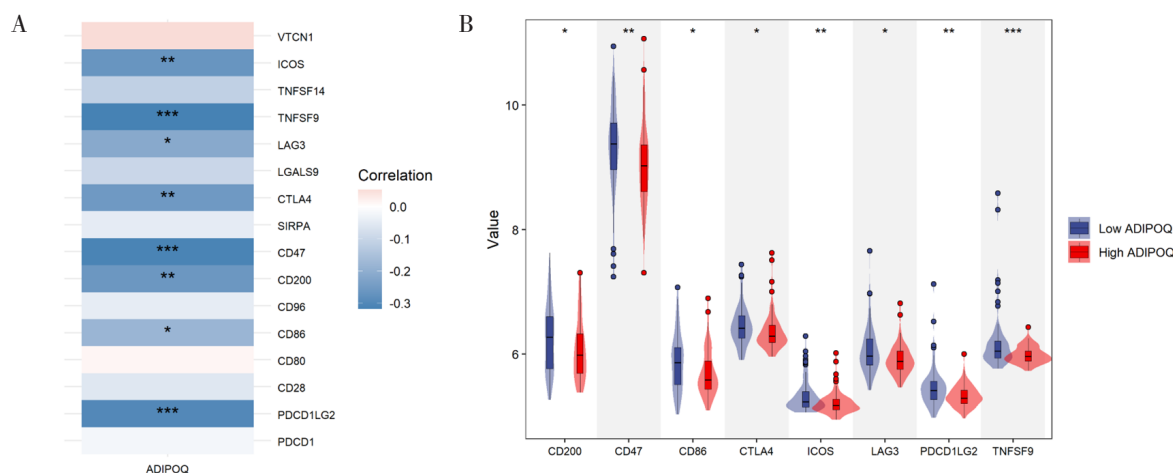


图4 脂肪肉瘤中 *ADIPOQ* 与多种免疫检查点的相关性

Figure 4. Correlation between *ADIPOQ* and multiple immune checkpoints in liposarcoma

注：A. *ADIPOQ* 与多种免疫检查点的相关性分析；B. *ADIPOQ* 高低表达组之间免疫检查点的表达差异；* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$ 。

2.5 高低表达ADIPOQ脂肪肉瘤之间差异表达基因的功能富集分析

高表达 *ADIPOQ* 与低表达 *ADIPOQ* 脂肪肉瘤之间被鉴定出 145 个显著上调的基因和 48 个显著下调的基因, 见图 5-A。GO 和 KEGG 富集分析显示, 上调基因在营养物质代谢及相关通路中富集,

见图 5-B、图 5-C; 下调基因参与细胞分裂、细胞周期等生物学功能, 见图 5-D; KEGG 分析结果显示, 下调基因未发现任何富集显著通路。以上揭示了脂肪肉瘤中与 *ADIPOQ* 相关的潜在生物学功能和调控通路。

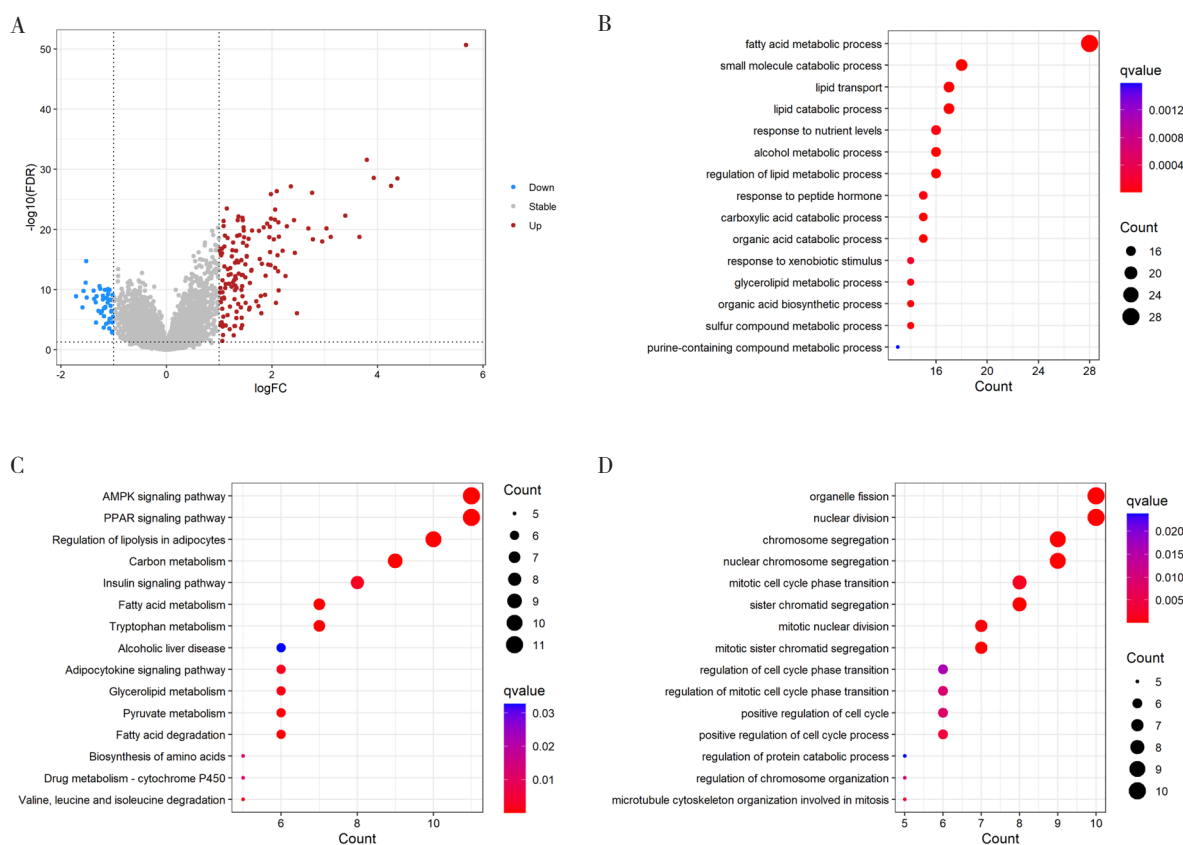


图5 高低表达*ADIPOQ*脂肪肉瘤之间差异表达基因的功能富集分析

Figure 5. Functional enrichment analysis of differentially expressed genes between liposarcoma with high and low *ADIPOQ*

注: A. GSE30929数据集中高表达与低表达*ADIPOQ*脂肪肉瘤之间的差异表达基因; B. 上调基因的GO分析; C. 上调基因的KEGG分析; D. 下调基因的GO分析。

3 讨论

近年来, 新型分子靶向药物的出现已显著改善了许多实体恶性肿瘤的预后^[10], 但脂肪肉瘤的靶向药物临床试验尚未显现出明显疗效。因此, 探寻脂肪肉瘤的新型预后生物标志物具有重要意义。本研究获取了脂肪肉瘤与正常脂肪组织之间的显著差异基因, 并从中鉴定出 4 个与脂肪肉瘤的 DRFS 显著相关的基因: *ADIPOQ*、*MTIE*、*GYG2*、*FABP4*, 其中 *ADIPOQ* 已被认为与脂肪肉瘤的分化程度相关^[11], 因此将其作为本研究的焦点基因。

脂联素由 *ADIPOQ* 基因控制表达, 是一种主要由脂肪细胞产生的脂肪细胞因子, 可促进脂肪氧化和增加葡萄糖摄取^[12-13]。*ADIPOQ* 已被发现与某些恶性肿瘤的预后相关。Hou 等的研究表明, 血清脂联素水平下降会增加患乳腺癌的风险, 并与淋巴结转移有关^[14]。有研究报道了脂联素在体外对 Colon26、DLD-1、HCT116、HT-29、Lo Vo 和 SW620 等结肠癌细胞具有抗增殖作用^[15-19]。此外, 脂联素与前列腺癌的肿瘤分期和 Gleason 分级呈显著负相关^[20-21]。本研究首次探索了 *ADIPOQ* 与脂肪肉瘤预后的关系。Cox 回归分析结果表明, *ADIPOQ* 可作为脂肪肉瘤预后良好

的独立因素；与正常脂肪组织相比，*ADIPOQ* 在脂肪肉瘤中呈显著低表达；Kaplan–Meier 生存分析进一步验证了 *ADIPOQ* 可能是脂肪肉瘤潜在预后良好的生物标志物。免疫检查点分子具有抑制免疫细胞活化及其功能的作用，在正常机体中可以防止自身免疫对健康组织造成过度损害；但在癌症中，免疫检查点的过度表达会抑制免疫细胞的抗肿瘤作用，而肿瘤细胞利用这种机制可以实现免疫逃逸^[22–25]。因此，免疫检查点疗法在恶性肿瘤治疗中具有较大潜力。本研究发现，*ADIPOQ* 与 *ICOS*、*TNFSF9*、*LAG3*、*CTLA4*、*CD47*、*CD200*、*CD86*、*PDCD1LG2* 等多种免疫检查点基因均呈负相关关系，提示 *ADIPOQ* 可能具有抑制这些免疫检查点分子表达的作用，从而改善脂肪肉瘤患者的预后。为进一步探索 *ADIPOQ* 在脂肪肉瘤中的生物学功能，本研究对高低表达 *ADIPOQ* 脂肪肉瘤之间的差异表达基因进行 GO 和 KEGG 富集分析，发现上调基因主要在营养物质代谢及相关通路中富集，下调基因主要在细胞分裂、细胞周期等生物学功能中富集，这提示 *ADIPOQ* 可能作为关键基因在脂肪肉瘤的细胞代谢过程中发挥重要作用，亦可能通过抑制细胞的分裂活动和细胞周期来阻滞肉瘤的进展。本研究存在一定局限性，仅利用 GEO 公共数据进行分析，未来有待开展体内或体外实验进一步验证 *ADIPOQ* 在脂肪肉瘤中的预后价值和靶向治疗前景。

综上所述，本研究发现 *ADIPOQ* 可作为脂肪肉瘤患者潜在预后良好的生物标志物，其可能具有抑制多种免疫检查点表达的作用，从而改善脂肪肉瘤患者的预后。

参考文献

- 1 Fletcher CDM, Hogendoorn PCW, Mertens F. WHO classification of tumors of soft tissue and bone[M]. Lyon: IARC Press, 2013.
- 2 Smyczyńska U, Strzemecki D, Czarnecka AM, et al. TP53-deficient angiosarcoma expression profiling in rat model[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(6): 1525. DOI: [10.3390/cancers12061525](https://doi.org/10.3390/cancers12061525).
- 3 Jagosky MH, Anderson CJ, Symanowski JT, et al. Genomic alterations and clinical outcomes in patients with dedifferentiated liposarcoma[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(6): 7029–7038. DOI: [10.1002/cam4.5502](https://doi.org/10.1002/cam4.5502).
- 4 Suarez–Kelly LP, Baldi GG, Gronchi A. Pharmacotherapy for liposarcoma: current state of the art and emerging systemic treatments[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2019, 20(12): 1503–1515. DOI: [10.1080/14656566.2019.1618271](https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1618271).
- 5 Saponara M, Stacchiotti S, Gronchi A. Pharmacological therapies for liposarcoma[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2017, 10(4): 361–377. DOI: [10.1080/17512433.2017.1289086](https://doi.org/10.1080/17512433.2017.1289086).
- 6 Dancsok AR, Asleh–Aburaya K, Nielsen TO. Advances in sarcoma diagnostics and treatment[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4): 7068–7093. DOI: [10.18632/oncotarget.12548](https://doi.org/10.18632/oncotarget.12548).
- 7 Barrett T, Wilhite SE, Ledoux P, et al. NCBI GEO: archive for functional genomics data sets–update[J]. *Nucleic Acids Res*, 2013, 41(Database issue): D991–D995. DOI: [10.1093/nar/gks1193](https://doi.org/10.1093/nar/gks1193).
- 8 Ritchie ME, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA–sequencing and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47. DOI: [10.1093/nar/gkv007](https://doi.org/10.1093/nar/gkv007).
- 9 Ito K, Murphy D. Application of ggplot2 to pharmacometric graphics[J]. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 2013, 2(10): e79. DOI: [10.1038/psp.2013.56](https://doi.org/10.1038/psp.2013.56).
- 10 Hegde PS, Chen DS. Top 10 challenges in cancer immunotherapy[J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 17–35. DOI: [10.1016/j.immuni.2019.12.011](https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.011).
- 11 Zhao H, Zhang G. Identification of differentiation–related biomarkers in liposarcoma tissues using weighted gene co–expression network analysis[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2023, 37(12): 6807–6819. DOI: [10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233712.644](https://doi.org/10.23812/j.biol.regul.homeost.agents.20233712.644).
- 12 Elfaki I, Mir R, Tayeb F, et al. Potential association of the pathogenic Kruppel–like factor 14 (KLF14) and Adiponectin (*ADIPOQ*) SNVs with susceptibility to T2DM[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2024, 24(9): 1090–1100. DOI: [10.2174/0118715303258744231117064253](https://doi.org/10.2174/0118715303258744231117064253).
- 13 Zhu M, Lv Y, Peng Y, et al. GCKR and *ADIPOQ* gene polymorphisms in women with gestational diabetes mellitus[J]. *Acta Diabetol*, 2023, 60(12): 1709–1718. DOI: [10.1007/s00592-023-02165-1](https://doi.org/10.1007/s00592-023-02165-1).
- 14 Hou WK, Xu YX, Yu T, et al. Adipocytokines and breast cancer risk[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(18): 1592–

1596. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17908478/>.
- 15 Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ, et al. Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2758–2767. DOI: [10.1002/ijc.25301](https://doi.org/10.1002/ijc.25301).
- 16 Habeeb BS, Kitayama J, Nagawa H. Adiponectin supports cell survival in glucose deprivation through enhancement of autophagic response in colorectal cancer cells[J]. *Cancer Sci*, 2011, 102(5): 999–1006. DOI: [10.1111/j.1349-7006.2011.01902.x](https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2011.01902.x).
- 17 Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway[J]. *Int J Oncol*, 2009, 34(2): 339–344. DOI: [10.3892/ijo_00000156](https://doi.org/10.3892/ijo_00000156).
- 18 Kim AY, Lee YS, Kim KH, et al. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1-and-R2-mediated AMPK activation[J]. *Mol Endocrinol*, 2010, 24(7): 1441–1452. DOI: [10.1210/me.2009-0498](https://doi.org/10.1210/me.2009-0498).
- 19 Zakikhani M, Dowling RJO, Sonenberg N, et al. The effects of adiponectin and metformin on prostate and colon neoplasia involve activation of AMP-activated protein kinase[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2008, 1(5): 369–375. DOI: [10.1158/1940-6207.CAPR-08-0081](https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0081).
- 20 Michalakis K, Williams CJ, Mitsiades N, et al. Serum adiponectin concentrations and tissue expression of adiponectin receptors are reduced in patients with prostate cancer: a case control study[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007, 16(2): 308–313. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-06-0621](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0621).
- 21 Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, et al. Prostate cancer and adiponectin[J]. *Urology*, 2005, 65(6): 1168–1172. DOI: [10.1016/j.urology.2004.12.053](https://doi.org/10.1016/j.urology.2004.12.053).
- 22 Jiang Y, Chen M, Nie H, et al. PD-1 and PD-L1 in cancer immunotherapy: clinical implications and future considerations[J]. *Hum Vaccin Immunother*, 2019, 15(5): 1111–1122. DOI: [10.1080/21645515.2019.1571892](https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1571892).
- 23 Puhr HC, Ilhan-Mutlu A. New emerging targets in cancer immunotherapy: the role of LAG3[J]. *ESMO Open*, 2019, 4(2): e000482. DOI: [10.1136/esmoopen-2018-000482](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000482).
- 24 He Y, Cao J, Zhao C, et al. TIM-3, a promising target for cancer immunotherapy[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11: 7005–7009. DOI: [10.2147/OTT.S170385](https://doi.org/10.2147/OTT.S170385).
- 25 Shiravand Y, Khodadadi F, Kashani SMA, et al. Immune checkpoint inhibitors in cancer therapy[J]. *Curr Oncol*, 2022, 29(5): 3044–3060. DOI: [10.3390/curroncol29050247](https://doi.org/10.3390/curroncol29050247).

收稿日期: 2024 年 03 月 17 日 修回日期: 2024 年 04 月 11 日

本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 赵欢欢, 张国川. 基于GEO数据库鉴定*ADIPOQ*为脂肪肉瘤预后良好的生物标志物[J]. 数理医药学杂志, 2024, 37(5): 341–348. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403095](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403095).
Zhao HH, Zhang GC. Identification of *ADIPOQ* as a favorable prognostic biomarker for liposarcoma based on GEO database[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2024, 37(5): 341–348. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202403095](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202403095).