Modern Practical Medicine, October 2025, Vol.37, No.10

·临床研究·

基于脂质合成相关基因的胃癌预测模型构建与功能验证

蒋海忠，程晓春，周峰，励雪颖

【摘要】目的 构建并验证基于脂质合成相关基因的胃癌临床预测模型，并探索核心基因的生物学功能。**方法** 通过美国癌症基因组图谱计划（TCGA）数据库获取胃癌患者肿瘤组织基因表达的高通量测序数据集与对应的临床信息，通过分子特征数据库（MSigDB）筛选与脂质合成相关的基因集。应用 10 倍交叉验证和最小绝对收缩和选择算子（LASSO）回归算法精炼脂质合成相关的核心基因，并计算胃癌患者脂质合成风险评分。通过 Cox 回归方法，联合临床病理特征与脂质合成风险评分构建新的临床预测模型并进行验证。对核心基因进行体外细胞实验验证其生物学功能。**结果** 获得 5 个脂质合成相关的核心基因（*CD36*、*ECH1*、*GPX3*、*RAB34*、*SNCG*）。根据风险评分将患者分为脂质合成高风险组和低风险组，脂质合成高风险组的患者预后较差（*HR*=2.19，95%*CI*：1.55 ～ 3.09，$P < 0.05$）。多因素 Cox 回归分析显示年龄、TNM 分期、脂质合成风险评分均是患者预后的独立影响因素（均 $P < 0.05$）。联合临床病理特征与脂质合成风险评分构建 Nomogram 预测模型，绘制受试者工作特征（ROC）曲线，结果显示该模型 1、3 年 ROC 曲线下面积（*AUC*）分别为 0.693、0.796。选取 *RAB34* 基因进行体外细胞实验，结果显示敲低 *RAB34* 可以抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力。**结论** 基于脂质合成相关基因构建的胃癌 Nomogram 预测模型，可以较好地预测胃癌患者的预后。敲低 *RAB34* 基因可以抑制胃癌细胞的增殖、迁移及侵袭能力，是胃癌的新型分子标志物。

【关键词】 胃癌；脂质合成；预测模型；*RAB34*
doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.10.010
【中图分类号】 R735.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)10-1030-05

胃癌是一种常见的消化系统恶性肿瘤，具有恶性程度高、病情进展迅速的临床特点[1]。其地域分布不均，以亚洲国家高发，且男性发病率显著高于女性[2]。我国是胃癌的高发国家，胃癌患者基数大，对人民的生命健康造成了严重威胁。目前临床上主要采用美国癌症委员会（American Joint Commitee on Cancer，AJCC）分期系统，将患者分为不同的阶段，以指导治疗方案的选择[3-4]。但该分期系统存在一定局限性，仅考虑病理因素，而忽略了患者的临床特征及基因表达情况[3]。脂质合成在胃癌的发生发展中起到重要的作用[5-6]。胃癌细胞为满足其快速增殖和侵袭转移的需求，往往表现出异常的脂质代谢特征，其中脂质合成尤为显著[7-8]。脂质合成途径的激活促进了细胞膜的合成与更新，从而维持了肿瘤细胞的生长和存活[9]。脂质合成过程中的代谢产物如磷脂、三酰甘油等也参与了胃癌细胞的信号转导和基因表达调控，进一步促进了胃癌的发生发展[10-12]。基因组学和生物信息学的发展为研究胃癌的分子机制提供了新的方法[13]。通过分析患者的基因表达谱，可以更全面地了解胃癌的生物学特征[2]，从而为其提供更为个性化的治疗方案。

因此，本研究通过数据挖掘和生物信息分析，综合考量患者的临床、病理因素与脂质合成相关核心基因的表达情况，构建并验证临床预测模型，以期更好地对胃癌患者进行风险评估，并为制定更加有效且个体化的治疗方案提供理论依据，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究通过美国癌症基因组图谱计划（TCGA）数据库，获取公开的胃癌患者肿瘤组织基因表达的高通量测序数据集与对应的临床信息。从 TCGA 数据库中筛选出了 375 例胃癌患者的基因表达数据和临床特征数据，用于初步的生存分析。在

基金项目： 浙江省医药卫生科技计划项目（2022KY1103、2022KY1104）
作者单位： 315010 宁波，宁波大学附属第一医院
通信作者： 蒋海忠；Email：haizhongjiang@163.com

数据预处理阶段，将RNA表达数据转换为每百万转录物（TPM）的标准化形式，并根据TPM的中位数将患者分为基因高表达组和低表达组。在后续的临床预测模型构建过程中，排除了TNM分期和随访时间等关键信息不完整的病例，最终纳入347例胃癌患者的数据用于模型的构建和验证。同时获取GSE54129和GSE33335数据集进行核心基因表达量的验证，获取并培养胃癌细胞HGC27进行细胞功能实验。

1.2　方法

1.2.1　获取脂质合成相关核心基因　利用分子特征数据库v7.5.1（MSigDB），检索并筛选与脂质合成紧密相关的核心基因集。从“HALLMARK_ADIPOGENESIS”分类中识别出200个与脂质合成紧密关联的基因，剔除12个TCGA数据库中无对应测序数据基因后，选取188个基因进行后续的深入分析。

1.2.2　筛选脂质合成相关核心基因并计算风险评分　通过10倍交叉验证和最小绝对收缩和选择算子（LASSO）回归算法，利用“glmnet”R软件包在临床生信之家网站（https://www.aclbi.com/static/index.html#）上进行在线分析，进一步精炼脂质合成相关的核心基因。基于标准化后的基因表达数据和模型中的回归系数，计算每位胃癌患者的风险评分。根据这些风险评分的中位数，将患者分为脂质合成高危组和低危组。

1.2.3　联合临床病理特征与脂质合成风险评分构建预测模型并验证　采用随机分配的策略，将347例患者按照7∶3的比例分成建模组（243例）和验证组（104例）。建模组结合临床特征（性别、年龄、TNM分期）与脂质合成评分，通过单因素和多因素Cox回归分析，识别出影响患者预后的独立风险因素，并绘制Nomogram列线图。为了全面评估预测模型的效果，采用受试者工作特征（ROC）曲线下面积（*AUC*）来衡量其区分能力。利用验证组数据对新模型的区分度进行验证。

1.2.4　体外细胞实验验证　常规培养HGC27细胞，采用小干扰RNA（siRNA）敲低核心基因，通过qRT-PCR进行敲除效率验证。正向引物序列为：CTTTGCACGGGCACAAAGAC；反向引物序列为：TAAATCCCACGGTGCCTGTC。siRNA#1的序列为：UUAUCAAAGGUGUCUUUGCAG；siRNA#2序列为：UAGUAGGUUGAUGCAAUGCAU。通过CCK-8实验和集落形成实验探索核心基因对胃癌细胞增殖能力的影响。通过Transwell实验评估核心基因对胃癌细胞迁移、侵袭能力的影响。

1.3　统计方法　采用R 4.2.2和STATA 16.0软件进行数据分析，同时借助在线数据处理平台MSTATA医学研究统计机器人（https://www.mstata.com/）辅助分析。非正态分布的计量资料采用Wilcoxon检验；计数资料采用χ^2检验或Fisher精确概率法。绘制Kaplan-Meier曲线分析生存数据的差异。通过单因素和多因素Cox回归分析，计算风险因素的风险比（*HR*）和95%置信区间（*CI*）。$P < 0.05$表示差异有统计学意义。

2　结果

2.1　脂质合成相关核心基因及风险评分　对188个脂质合成相关基因进行LASSO回归分析（封三图1），最终获得5个核心基因（*CD36*、*ECH1*、*GPX3*、*RAB34*、*SNCG*）。风险评分=0.010 9×*CD36*+0.134 6×*ECH1*+0.061 2×*GPX3*+0.006 2×*RAB34*+0.015 7×*SNCG*。通过风险评分中位数将患者分为高危组和低危组，并比较生存差异。结果显示脂质合成高风险的患者预后较差（*HR*=2.19，95%*CI*：1.55～3.09，$P < 0.05$），见封三图2。

2.2　构建联合临床病理特征与脂质合成风险评分的风险预测模型

2.2.1　纳入患者的基本情况　训练组和验证组基线资料具有可比性，见表1。

2.2.2　训练组的单因素及多因素Cox回归分析　单因素Cox回归显示年龄、TNM分期及脂质合成风险评分均是患者预后的影响因素（均$P < 0.05$）。将上述因子纳入多因素Cox回归分析，结果显示年龄、TNM分期及脂质合成风险评分是影响患者总体生存率的独立风险因素（均$P < 0.05$），见表2。

2.2.3　预测模型的构建及验证　基于年龄、TNM分期、脂质合成风险评分构建临床预测模型，并绘制Nomogram图，见封三图3。ROC曲线显示，该模型1、3年的*AUC*值分别是0.693、0.689（封三图4A）。采用验证组数据对新模型的区分度进行验证，结果

Modern Practical Medicine, October 2025, Vol. 37, No. 10

显示新模型的 1、3 年 *AUC* 值验证值分别是 0.693、0.796（封三图 4B），该模型对患者的 3 年生存风险有着更好的评估作用。

2.3 核心基因的生物学功能 本研究对 *RAB34* 基因进行了进一步的研究。通过独立的胃癌测序数据集 GSE54129 和 GSE33335 进一步验证了 *RAB34* 在胃癌组织中高表达（图 1A）；通过独立的生存数据[14]再次验证 *RAB34* 高表达的患者具有不良的总体生存率和无病生存率（图 1B）。采用小干扰 siRNA 转染技术敲低 *RAB34* 的表达，通过 qRT-PCR 进行敲除效率验证。CCK-8 实验和集落形成实验发现敲低 *RAB34* 能抑制胃癌细胞增殖能力（图 1C），Transwell 实验发现敲低 *RAB34* 能抑制胃癌细胞的迁移、侵袭能力（图 1D）。

2.4 RAB34 蛋白在胃癌患者中的表达 通过 Western Blot 分析 10 对临床胃癌组织标本，结果显示 *RAB34* 蛋白在肿瘤组织中的表达显著高于癌旁正常组织（$P < 0.05$），见图 2。

3 讨论

脂质合成在多种肿瘤的发生发展中扮演重要角色，近年来被认为是肿瘤细胞代谢重编程的重要特征之一。本研究筛选出的脂质合成相关核心基因 *CD36*、*ECH1*、*GPX3*、*RAB34* 和 *SNCG*，在胃癌中具有较为明确的表达异常和功能关联，包括促进脂肪酸摄取，增强肿瘤细胞能量代谢以及参与细胞膜运输、信号转导等过程。虽然这些基因在其他癌种中也有表达，但本研究发现其在胃癌患者中表现出特异性的表达模式，并显著与患者预后相关，提示脂质合成相关基因在胃癌进展中具有独特的调控机制和潜在的临床价值。

本研究选取 MSigDB 中的脂质合成相关基因集，通过 TCGA 数据库的数据锁定与总生存期紧密相关的 5 个核心预后基因；随后通过风险评分将患者分为高危和低危两组，并进行生存差异比较；采用多因素 Cox 回归分析，确定了与预后紧密相关的独立危险因素。结合临床病理特征，进一步构建了脂质合成相关风险预测模型，并通过 Nomogram 图来预测胃癌患者 1 年和 3 年的总体生存率，从而更加直观地预测胃癌患者生存风险。

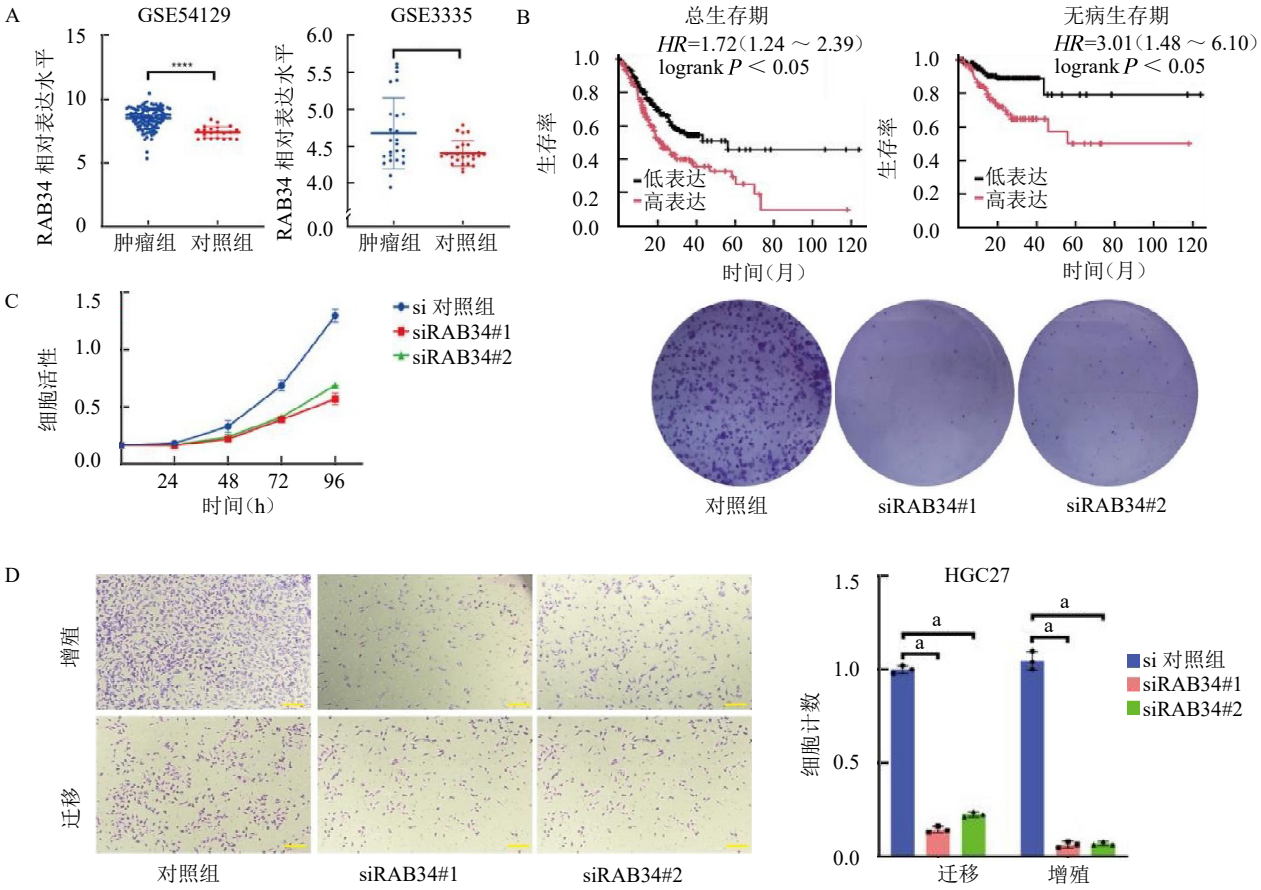
在胃癌风险预测领域，已有多种预测模型已被提出。Chen 等[15]构建了一种基于病理组学特征的预

表 1 纳入患者的基线特征情况 例（%）

特征		总体（n=347）	训练组（n=243）	验证组（n=104）	χ^2 值	P 值
年龄（岁）	≤60	114（32.9）	77（31.7）	37（35.6）	0.50	＞0.05
	＞60	233（67.1）	166（68.3）	67（64.4）		
性别	女	127（36.6）	92（37.9）	35（33.7）	0.56	＞0.05
	男	220（63.4）	151（62.1）	69（66.3）		
TNM 分期	I 期	50（14.4）	37（15.2）	13（12.5）	2.75	＞0.05
	II 期	110（31.7）	71（29.2）	39（37.5）		
	III 期	149（42.9）	106（43.6）	43（41.3）		
	IV 期	38（11.0）	29（11.9）	9（8.7）		
风险评分	低危	177（51.0）	121（49.8）	56（53.8）	0.48	＞0.05
	高危	170（49.0）	122（50.2）	48（46.2）		

表 2 训练组单因素和多因素 Cox 回归分析

特征		例数	事件数	单因素			多因素		
				HR 值	95% *CI*	*P* 值	*HR* 值	95% *CI*	*P* 值
年龄	≤60	77	23						
	＞60	166	73	1.79	1.12～2.86	＜0.05	2.18	1.35～3.51	＜0.05
性别	女	92	37						
	男	151	59	0.99	0.66～1.50	＞0.05			
TNM 分期	I 期	37	8						
	II 期	71	22	1.47	0.65～3.31	＞0.05			
	III 期	106	50	2.34	1.11～4.93	＜0.05	2.54	1.20～5.38	＜0.05
	IV 期	29	16	3.38	1.45～7.90	＜0.05	3.93	1.67～9.23	＜0.05
风险评分	低危	121	34						
	高危	122	62	1.96	1.29～2.98	＜0.05	2.03	1.33～3.10	＜0.05



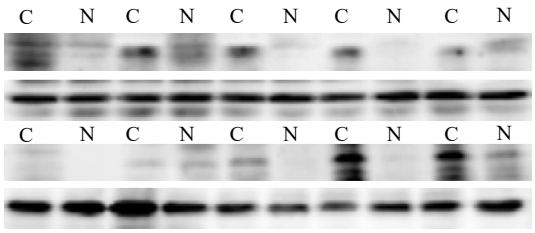
注：A 为 *RAB34* 在肿瘤组织中高表达；B 为 *RAB34* 高表达的患者预后不良；C 为 CCK-8 实验和集落形成实验发现敲低 *RAB34* 能抑制胃癌细胞增殖能力；D 为 Transwell 实验发现敲低 *RAB34* 能抑制胃癌细胞的迁移、侵袭能力。aP ＜ 0.05

图 1　*RAB34* 的体外实验结果

测模型。通过对多组病理特征的 HE 染色切片进行评估，开发了胃癌病理组学信号评分（PSGC）。此评分作为独立的预后预测因子，与 TNM 分期系统结合使用时，显著提高了预测的准确性，Mak 等[16]则关注于肿瘤相关成纤维细胞（CAF）在胃癌进展中的作用，通过分析多个数据集的胃癌样本，确定了两种 CAF 亚型，并据此构建了 CAF 相关特征评分（CAFS 评分）预后模型。此模型揭示了 CAFS 评分低的患者在总生存期、肿瘤恶性程度以及免疫响应等方面的优势，提示 CAFS 评分在胃癌预后和免疫治疗中的潜在价值。Dong 等 [17] 的研究则侧重于通过放射组学预测进展期胃癌患者的隐匿性腹膜转移，并结合临床因素，通过 Nomogram 图展现出了极高的诊断准确性。这一发现对于早期发现隐匿性腹膜转移具有重要意义。Chen 等[18]提出了一种新的胶原特征评分，该评分基于肿瘤微环境中的胶原特征，用以评估胃癌腹膜转移的风险，同样展现出了良好的预测能力。本研究则从脂质合成基因的特征出发，构建了独特的临床预测模型，为胃癌风险预测提供了新的视角和工具，具有一定的创新性和临床应用价值。

本研究构建的脂质合成相关基因风险评分模型在 TCGA 胃癌队列中表现出较好的预测能力，提示其具有独立的预后预测价值。在与现有临床常用标志物[如癌胚抗原（CEA）、糖抗原 199（CA19-9）]相比，尽管 TCGA 数据中缺乏系统的血清学指标信息，从已有文献可知这些传统标志物的敏感性和特异性存在较大局限，而本模型通过多基因整合能更全面地反映肿瘤代谢特征，预测效能好、稳定性高。临床意义方面，该模型有望在胃癌诊疗路径中作为一种辅助工具，能帮助识别高风险患者，实现更精细化的分层管理。此外，模型中核心基因如 *RAB34* 本身即具备潜在的治疗靶点价值，未来也有望为代谢靶向治疗提供分子基础。

本研究也存在一定局限性。首先，尽管采用了



注：C 为肿瘤组织，N 为癌旁组织

图 2 临床胃癌组织样本中 RAB34 蛋白的表达

TCGA 数据库的数据，并通过随机分配的方式设立了训练组和验证组，但仅依赖内部验证存在一定局限性。由于本研究尚未纳入独立的外部临床队列进行验证，模型的泛化能力仍需在后续研究中进一步确认。未来计划整合真实世界胃癌患者队列，以进一步验证模型的临床实用价值与独立性。其次，在构建和验证模型时主要聚焦于总体生存率的数据，忽视了无复发生存率的数据。再者，对于筛选出的脂质合成相关核心基因，仅进行了初步的生物学功能研究，未进一步探索信号通路。

综上所述，本研究通过生物信息学分析方法，筛选出 5 个胃癌预后相关的脂质合成关键基因，分别是 *CD36*、*ECH1*、*GPX3*、*RAB34* 以及 *SNCG*。通过这 5 个基因的表达进行风险评分，并联合临床病理因素构建胃癌预后预测模型，可以较好地预测胃癌患者的预后，提示脂质合成相关基因可能是潜在的胃癌标志物和治疗靶点。*RAB34* 可以促进胃癌细胞的增殖和迁移、侵袭能力，是胃癌的新型分子标志物。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 蒋海忠：研究设计、论文撰写、论文修改、经费支持；程晓春：标本收集、数据整理；周峰：统计学分析；励雪颖：实验操作

参 考 文 献

[1] KUMAR V, RAMNARAYANAN K, SUNDAR R, et al. Single-cell atlas of lineage states, tumor microenvironment, and subtype-specific expression programs in gastric cancer[J]. Cancer Discov, 2022, 12(3): 670-691.

[2] LÓPEZ M J, CARBAJAL J, ALFARO A L, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. Crit Rev Oncol, 2023, 181: 103841.

[3] LÓPEZ SALA P, LETURIA ETXEBERRIA M, INCHAUSTI IGU ÍÑIZ E, et al. Gastric adenocarcinoma: A review of the TNM classification system and ways of spreading[J]. Radiol Engl Ed, 2023, 65(1): 66-80.

[4] KUMAGAI K, SANO T. Revised points and disputed matters in the eighth edition of the TNM staging system for gastric cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2021, 51(7): 1024-1027.

[5] LI C L, ZHANG L L, QIU Z D, et al. Key molecules of fatty acid metabolism in gastric cancer[J]. Biomolecules, 2022, 12(5): 706.

[6] POPE L E, DIXON S J. Regulation of ferroptosis by lipid metabolism[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(12): 1077-1087.

[7] VAN MEER G, VOELKER D R, FEIGENSON G W. Membrane lipids: Where they are and how they behave[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2008, 9(2): 112-124.

[8] GUO C, ZHANG L L, ZHAO M Y, et al. Targeting lipid metabolism with natural products: A novel strategy for gastrointestinal cancer therapy[J]. Phytother Res, 2023, 37(5): 2036-2050.

[9] MAAN M, PETERS J M, DUTTA M, et al. Lipid metabolism and lipophagy in cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 504 (3): 582-589.

[10] BIAN X L, LIU R, MENG Y, et al. Lipid metabolism and cancer[J]. J Exp Med, 2021, 218: e20201606.

[11] NICKELS J T Jr. New links between lipid accumulation and cancer progression[J]. J Biol Chem, 2018, 293(17): 6635-6636.

[12] FU Y, ZOU T T, SHEN X T, et al. Lipid metabolism in cancer progression and therapeutic strategies[J]. Med Comm, 2021, 2(1): 27-59.

[13] LIN X D, ZHAO Y Z, SONG W M, et al. Molecular classification and prediction in gastric cancer[J]. Comput Struct Biotechnol J, 2015, 13: 448-458.

[14] GYŐRFFY B. Integrated analysis of public datasets for the discovery and validation of survival-associated genes in solid tumors[J]. Innovation, 2024, 5(3): 100625.

[15] CHEN D X, FU M T, CHI L J, et al. Prognostic and predictive value of a pathomics signature in gastric cancer[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 6903.

[16] MAK T K, LI X, HUANG H P, et al. The cancer-associated fibroblast-related signature predicts prognosis and indicates immune microenvironment infiltration in gastric cancer[J]. Front Immunol, 2022, 13: 951214.

[17] DONG D, TANG L, LI Z Y, et al. Development and validation of an individualized nomogram to identify occult peritoneal metastasis in patients with advanced gastric cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30 (3): 431-438.

[18] CHEN D X, LIU Z, LIU W J, et al. Predicting postoperative peritoneal metastasis in gastric cancer with serosal invasion using a collagen nomogram[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 179.

收稿日期：2025-07-23

（本文编辑：吴迪汉）