

# IGFBP1在胃癌组织中的表达特点及其预后作用与机制的生物信息学分析

熊珊<sup>1</sup>, 申洪<sup>1,2</sup>

1. 华南理工大学医学院, 广东 广州 510006; 2. 南方医科大学基础医学院病理学系, 广东 广州 510515

**【摘要】目的:**通过综合方法分析IGFBP1在胃癌表达、预后以及参与的生物学功能,探讨其在胃癌中的诊断和治疗价值。**方法:**基于TCGA数据分析IGFBP1在胃癌中的表达水平,以及不同临床病理分期和生存状态下的表达差异;采用Kaplan-Meier曲线描述IGFBP1表达和胃癌患者预后的关系;采用ROC曲线、Cox回归及Meta分析评价IGFBP1在胃癌中诊断及预后价值,利用LASSO回归分析建立与IGFBP1相关的预后模型,并通过PPI网络筛选IGFBP1相关的核心基因;利用GO、KEGG及CIBERSORT等分析方法分析IGFBP1在胃癌中涉及的潜在致病通路及肿瘤免疫浸润;通过Cell Miner数据库预测IGFBP1与抗肿瘤药物敏感性的相关性。**结果:**IGFBP1在多种癌症中异常表达,包括胃癌,其中在III~IV期胃癌患者中表达显著上调;Cox回归证实IGFBP1是独立危险因素,预后分析提示IGFBP1与预后不良密切相关;GO分析提示IGFBP1相关差异基因在细胞粘附的正向调节、囊泡管腔和丝氨酸水解酶活性富集,KEGG分析提示其在IL-17信号通路中富集;肿瘤免疫浸润分析提示IGFBP1高低表达组间免疫细胞浸润显著差异;单因素Cox和LASSO回归分析构建了IGFBP1相关的胃癌预后模型,PPI网络从中筛选出7个核心基因,这些基因在胆固醇代谢、嘧啶代谢和PPAR信号通路中富集;IGFBP1的表达水平与Dasatinib等药物的敏感性相关。**结论:**IGFBP1在胃癌中表达上调并导致患者预后不良,可能通过影响IL-17信号通路和M0巨噬细胞浸润等机制调控胃癌发生发展。

**【关键词】**胃癌;IGFBP1;免疫细胞浸润;生物信息;预后

**【中图分类号】**R318.04;R735.2

**【文献标志码】**A

**【文章编号】**1005-202X(2024)05-0628-12

## Expression characteristics of IGFBP1 in gastric cancer and bioinformatics analysis of its prognostic effect and mechanism

XIONG Shan<sup>1</sup>, SHEN Hong<sup>1,2</sup>

1. School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510006, China; 2. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

**Abstract: Objective** To analyze IGFBP1 expression in gastric cancer, prognosis and involved biological functions through comprehensive approach, and to explore its diagnostic and therapeutic value in gastric cancer. **Methods** The expression level of IGFBP1 in gastric cancer was obtained using TCGA data, and the differences of expression in different clinicopathological stages and survival states were analyzed. Kaplan-Meier curve was used to describe the relationship between IGFBP1 expression and prognosis of gastric cancer patients. The diagnostic and prognostic value of IGFBP1 in gastric cancer was evaluated using ROC curve, Cox regression and Meta-analysis. A prognostic model associated with IGFBP1 was established after LASSO regression analysis, and the IGFBP1-related core genes were identified in PPI network. GO, KEGG and CIBERSORT were used to analyze the potential pathogenic pathways and immune cell infiltration associated with IGFBP1 in gastric cancer. The correlation between IGFBP1 and anti-tumor drug sensitivity was predicted based on Cell Miner database. **Results** IGFBP1 was abnormally expressed in a variety of cancers, including gastric cancer, and its expression was significantly up-regulated in patients with stage III-IV gastric cancer. Cox regression identified IGFBP1 as an independent risk factor, and prognostic analysis suggested that IGFBP1 was closely associated with bleak prognosis. GO analysis indicated that IGFBP1-related differential genes were enriched in positive regulation of cell adhesion, vesicle lumen, and

**【收稿日期】**2024-02-15

**【基金项目】**国家自然科学基金(30271462)

**【作者简介】**熊珊,硕士研究生,医师,E-mail: 790905102@qq.com

**【通信作者】**申洪,主任医师,教授,博士生导师,研究方向:病理学,E-mail: shenhong2010168@163.com

serine hydrolase activity; while KEGG analysis suggested that they were enriched in IL-17 signaling pathway. The analysis of tumor-associated immune cell infiltration showed significant differences in immune cell infiltration between high and low IGFBP1 expression groups. IGFBP1 related gastric cancer prognosis model was constructed using univariate Cox and LASSO regression analyses. Seven core genes were identified in PPI network, enriching in cholesterol metabolism, pyrimidine metabolism, and PPAR signaling pathway. The expression level of IGFBP1 was correlated with the sensitivity to Dasatinib and other drugs. **Conclusion** The up-regulated expression of IGFBP1 in gastric cancer leads to poor prognosis, which may regulate the occurrence and development of gastric cancer by affecting IL-17 signaling pathway and M0 macrophage infiltration.

**Keywords** gastric cancer; IGFBP1; immune cell infiltration; bioinformatics; prognosis

前言

人们在胃癌标志物与其诊断及预后方面进行了广泛研究,获得不少有意义的结果,也有认识上的分歧,但尚缺乏大样本及生物信息学综合分析<sup>[1-2]</sup>。胰岛素样生长因子结合蛋白1 (Insulin-like Growth Factor Binding Protein 1, IGFBP1) 是一种分泌蛋白<sup>[3]</sup>,是胰岛素样生长因子 (Insulin-like Growth Factors, IGFs)信号系统的重要成员<sup>[4]</sup>。实验研究发现IGFBP1通过与IGFs结合,调节细胞的代谢、生长、增殖和迁移<sup>[5-6]</sup>,其异常表达与包括胃癌在内的多种肿瘤的发生和发展密切相关<sup>[7-8]</sup>,参与调节肿瘤细胞迁移、远处转移等过程,影响肿瘤微环境的形成<sup>[9-10]</sup>,这些研究有待临床大样本及生物信息学分析进一步证明。为此,本文利用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中的大规模癌症基因组数据集,通过整合样本数据,对IGFBP1在胃癌组织中的表达及其预后作用与机制进行了生物信息学分析,获得了大样本数据分析结果,揭示了IGFBP1在胃癌组织中的表达特点,揭示了其在胃癌预后中的独立作用及机制。

1 方法

1.1 IGFBP1表达数据的获取与处理

为了获得IGFBP1的表达数据,笔者从UCSC Xena网站(<http://xena.ucsc.edu/>)下载并提取来自TCGA数据库的33种肿瘤类型的患者转录组表达数据,排除样本量少于5个的癌种,使用Wilcoxon检验分析不同肿瘤的肿瘤样本与正常样本的IGFBP1表达差异;笔者从TCGA数据库中获取375例胃癌组织和32例癌旁正常组织的转录组数据和相应的临床信息,并使用两种不同的R软件包(“limma”和“edgeR”)分析IGFBP1的表达差异。GSE84437数据集的基因表达数据从基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)中提取,包括483例胃癌

患者的肿瘤组织和匹配的癌旁正常组织。所有数据采用R软件4.1.1版本进行分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.2 生存分析

所有375例胃癌样本根据IGFBP1基因表达中位数将胃癌患者分为IGFBP1高表达组和IGFBP1低表达组。使用两个R软件包(“survival”包和“survminer”包)进行生存分析。所有数据均按风险比(Hazard Ratio, HR) $>1$ 和 $P<0.05$ 的截止阈值筛选(HR $>1$ ,表示IGFBP1是胃癌的危险因子;HR $<1$ ,则表示存在负关联,即IGFBP1是保护因子;HR=1,则表示IGFBP1与胃癌无关联)。

1.3 IGFBP1表达相关差异基因的功能及通路分析

采用“limma”包获得IGFBP1高表达组和IGFBP1低表达组间差异表达基因(Differentially Expressed Genes, DEGs),筛选标准为 $P<0.05$ , $|\log_2FC|>1$ 。使用R软件包“cluster Profiler”、“org.Hs.egg.db”和“ggplot2”对DEGs进行基因功能和通路分析,包括基因本体论(Gene Ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)、疾病本体论(Disease Ontology, DO), $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

1.4 IGFBP1表达与肿瘤免疫细胞浸润的关系

为了探讨IGFBP1表达与肿瘤免疫细胞浸润的潜在关系,笔者使用CIBERSORT算法评估了375个胃癌样本中22种免疫细胞群的相对比例。使用“limma”包及Wilcoxon检验分析比较IGFBP1高表达组和低表达组免疫细胞浸润的差异,同时采用Spearman相关分析探究375个胃癌样本中22种免疫细胞浸润与IGFBP1表达水平的相关性。通过R软件包“VennDiagram”获得上述两种方法所得结果的交集。

1.5 LASSO回归分析

此次IGFBP1高表达组和IGFBP1低表达组间的

DEGs通过“limma”包获得并采用筛选标准为 $P<0.05$ ,  $|\log_2FC|>2$ 。采用单因素Cox回归和LASSO回归分析,鉴定IGFBP1相关DEGs中可能作为独立危险因素基因,这些基因组成IGFBP1相关的胃癌预后模型。

### 1.6 蛋白-蛋白相互作用 (Protein-Protein Interaction, PPI) 网络构建及可视化

利用String工具构建PPI网络,相互作用评分最低要求为0.4,利用Cytoscape软件可视化PPI网络中相关基因的相互关系,确定在PPI网络中与IGFBP1表现出强烈相互作用的基因。

### 1.7 IGFBP1表达与药物敏感性的关系

从Cell Miner数据库(<http://discover.nci.nih.gov/cellminer/>)获取并评估IGFBP1表达与218种FDA批准抗癌药物的敏感性之间的相关性。

## 2 结果

### 2.1 IGFBP1在胃癌中表达上调且与预后不良相关

根据TCGA数据分析,IGFBP1在膀胱癌(Bladder Urothelial Carcinoma, BLCA)、结肠癌(Colon Adenocarcinoma, COAD)、胶质母细胞瘤(Glioblastoma Multiforme, GBM)、头颈部鳞状细胞癌(Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, HNSC)、胃癌(Stomach Adenocarcinoma, STAD)和甲状腺癌(Thyroid Carcinoma, THCA)组织中表达显著上调,而在乳腺癌(Breast Invasive Carcinoma, BRCA)、胆管癌(Cholangiocarcinoma, CHOL)、肾乳头状细胞癌(Kidney Renal Papillary Cell Carcinoma, KIRP)、肝癌(Liver Hepatocellular Carcinoma, LIHC)、肺鳞癌(Lung Squamous Cell Carcinoma, LUSC)和子宫内膜癌(Uterine Corpus Endometrial Carcinoma, UCEC)组织中表达显著下调(图1a)。

为了进一步研究IGFBP1在胃癌中的表达和预后价值,使用TCGA-STAD数据集分析IGFBP1在375个胃癌组织和32个癌旁正常组织配对(图1b)与非配对(图1c)样本中的表达情况。在上述两种方法中,IGFBP1在胃癌中都有显著上调。此外,笔者的研究结果表明,在TCGA-STAD数据集中,IGFBP1表达可以作为区分胃癌正常组织和肿瘤组织的重要参数( $AUC=0.823$ ,  $95\%CI=0.76\sim0.88$ , 图1d)。IGFBP1在晚期病理分期(III~IV期)的表达明显高于早期病理分期(I~II期)( $P<0.05$ , 图1e)。此外,IGFBP1的表达在存活患者和已死亡胃癌患者之间存在显著差异( $P<0.001$ , 图1f),笔者还利用Kaplan-Meier法构建生存曲线,发现IGFBP1水平高的胃癌患者预后较差( $P=0.014$ , 图1g)。这些发现表明IGFBP1表达上调

与预后不良密切相关,强调了IGFBP1作为预测胃癌预后不良的生物标志物的潜力。

### 2.2 IGFBP1可作为胃癌的独立预后因子

进行单因素Cox回归分析,胃癌患者的诊断年龄( $HR=1.024$ ,  $95\%CI=1.006\sim1.042$ ,  $P=0.008$ )、组织学分级( $HR=1.337$ ,  $95\%CI=0.955\sim1.872$ ,  $P=0.091$ )、病理分期( $HR=1.475$ ,  $95\%CI=1.196\sim1.819$ ,  $P<0.001$ )、IGFBP1表达( $HR=1.026$ ,  $95\%CI=1.009\sim1.043$ ,  $P=0.003$ )与总生存率(Overall Survival, OS)显著相关。此外,多因素Cox回归分析显示,诊断年龄( $HR=1.030$ ,  $95\%CI=1.012\sim1.049$ ,  $P=0.001$ )、病理分期( $HR=1.587$ ,  $95\%CI=1.78\sim1.970$ ,  $P<0.001$ )和IGFBP1表达( $HR=1.029$ ,  $95\%CI=1.011\sim1.047$ ,  $P=0.001$ )与OS显著相关,是胃癌患者OS的独立预后因素。

### 2.3 IGFBP1是影响胃癌预后的高危因素

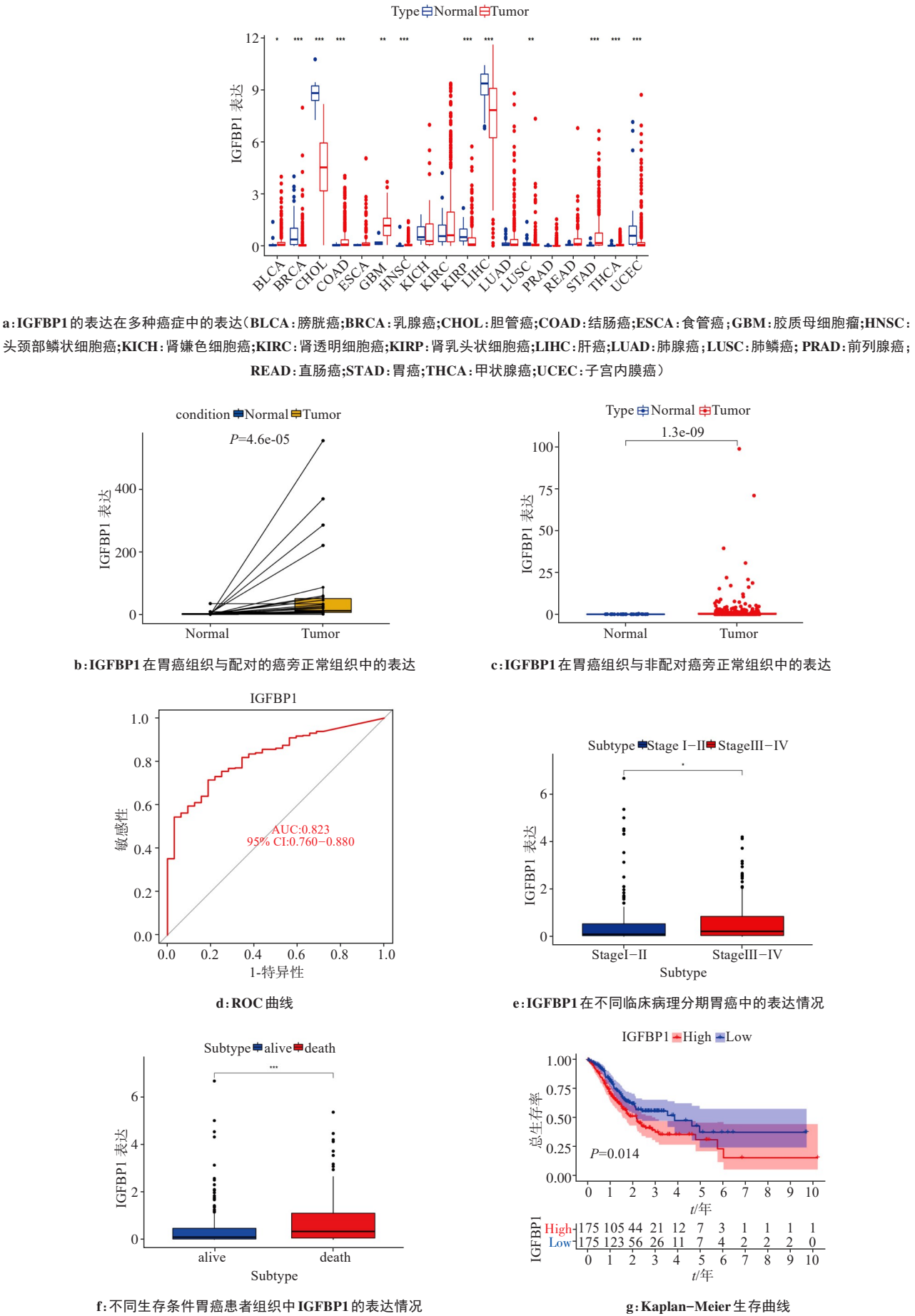
为了进一步研究IGFBP1在胃癌中的预后意义,笔者结合两个独立的数据集(TCGA-STAD和GSE84437)进行Meta分析。Meta分析采用固定效应模型,结果显示IGFBP1与胃癌患者较差的生存显著相关,其HR为1.01,  $95\%CI=1.00\sim1.03$ 。该分析提供了强有力的证据,支持IGFBP1与胃癌预后不良相关,是胃癌预后不良的高危因素。

### 2.4 IGFBP1与胃癌细胞生物学过程和通路相关

为了探究在胃癌中与IGFBP1相关的潜在生物学过程和途径,GO富集分析分为生物过程(Biological Process, BP)、细胞成分(Cellular Component, CC)和分子功能(Molecular Function, MF)3类。结果表明,在BP方面,IGFBP1对细胞粘附的正向调节(positive regulation of cell adhesion)是一个重要的生物学过程;在CC方面,发现囊泡管腔(vesicle lumen)是一个显著富集的部位;此外,IGFBP1在MF方面与丝氨酸水解酶活性(serine hydrolase activity)相关(图2a)。KEGG富集分析表明IL-17信号通路(IL-17 signaling pathway)可能参与IGFBP1的肿瘤发病过程(图2b)。此外,DO富集分析结果进一步验证了胃癌中IGFBP1相关的DEGs的富集(图2c)。

### 2.5 IGFBP1与胃癌免疫细胞浸润相关

笔者利用CIBERSORT算法分析了胃癌样品中22种不同免疫细胞类型的浸润情况,比较IGFBP1高表达组和IGFBP1低表达组肿瘤免疫细胞浸润的差异,结果显示两组间免疫细胞浸润有显著差异。具体来说,IGFBP1高表达组中浆细胞(plasma cells)、M0巨噬细胞(macrophages M0)、活化树突状细胞(activated dendritic cells)和中性粒细胞(neutrophils)浸润增加,CD8<sup>+</sup>T细胞(CD8<sup>+</sup>T cells)、M1巨噬细胞



\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , \*\*\*:  $P < 0.001$

图1 IGFBP1在胃癌中的表达及其对预后的影响  
Figure 1 IGFBP1 expression in gastric cancer and its effect on prognosis



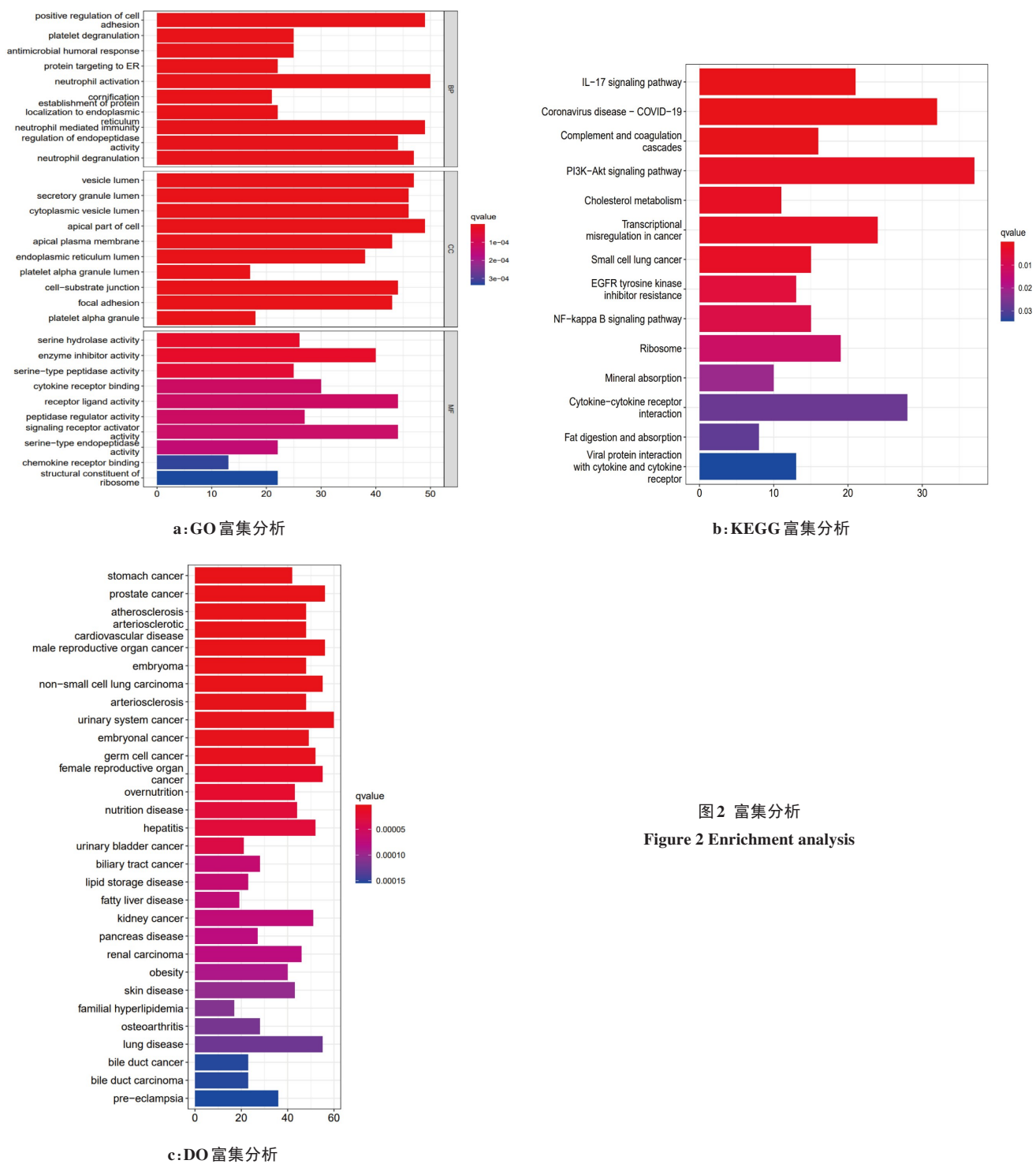


图 2 富集分析  
Figure 2 Enrichment analysis

(macrophages M1) 和静息树突状细胞 (resting dendritic cells) 浸润减少 (图 3a)。

为了进一步研究 IGFBP1 与肿瘤免疫细胞浸润相关性, Spearman 相关分析显示 IGFBP1 表达与浆细胞、巨噬细胞 M0、活化肥大细胞 (activated mast cells)、中性粒细胞和活化树突状细胞呈正相关, 与 CD8<sup>+</sup>T 细胞、静息树突状细胞、激活记忆 CD4<sup>+</sup>T 细胞 (activated memory CD4<sup>+</sup>T cells)、M1 巨噬细胞和 M2 巨噬细胞 (M2 macrophages) 呈负相关 (图 3b)。

此外, 通过对 IGFBP1 高表达组和低表达组的差

异免疫细胞类型与 Spearman 相关分析结果进行了交叉分析, 获得了 7 种与 IGFBP1 表达相关的免疫细胞类型: 浆细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞、M0 巨噬细胞、M1 巨噬细胞、静息树突状细胞、活化树突状细胞和中性粒细胞。这些发现提示 IGFBP1 可能与胃癌中特定免疫细胞类型的调节有关。

**2.6 基于 IGFBP1 表达的胃癌预后风险模型的构建**

使用 R 软件包“limma”筛选出 IGFBP1 高表达组和低表达组之间的 515 个 DEGs, DEGs 筛选标准设定为  $P < 0.05$ ,  $|\log FC| > 2$ 。此后, 在这 515 个 DEGs 中, 单

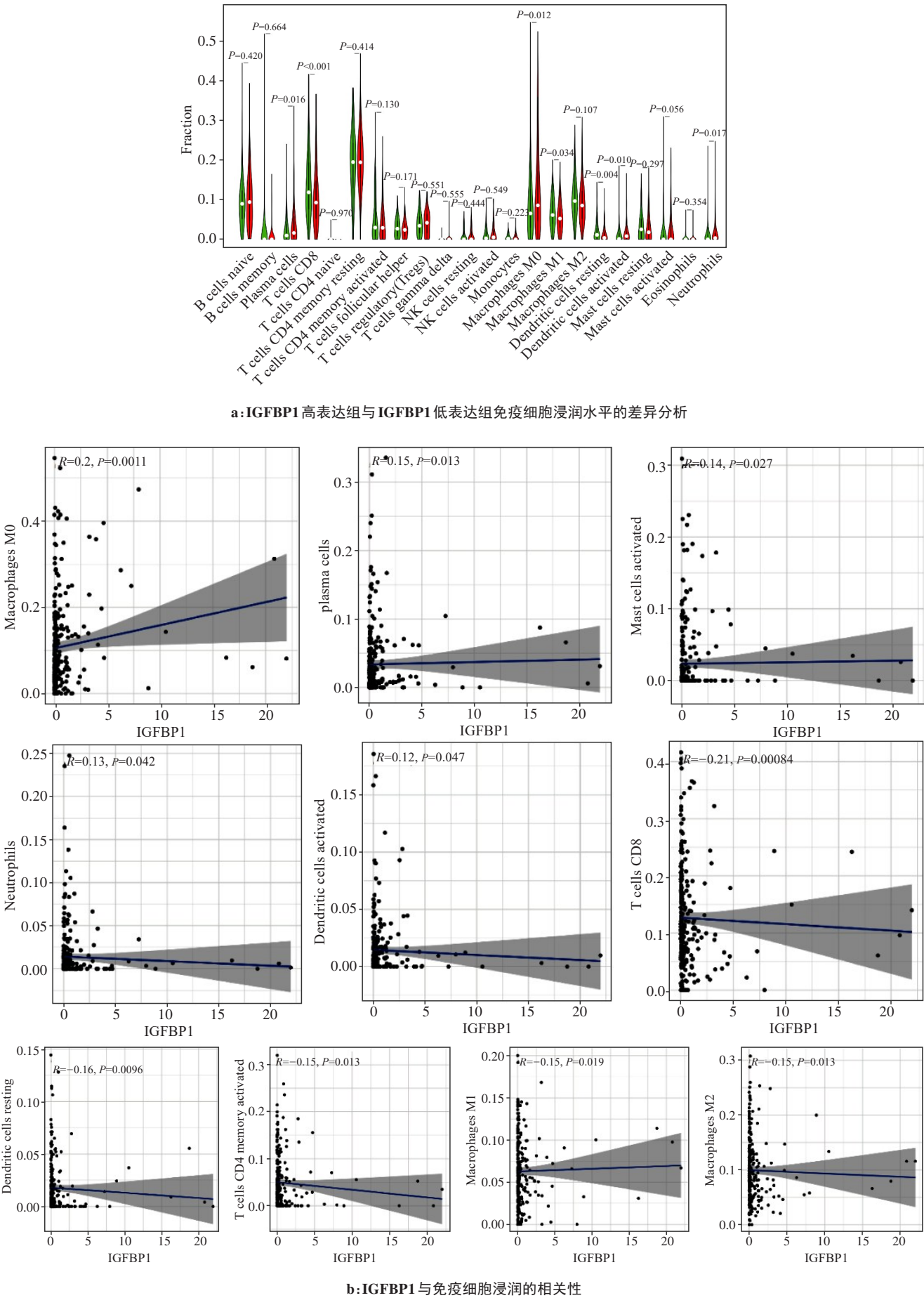


图3 IGFBP1表达与肿瘤免疫细胞浸润的相关性分析

Figure 3 Correlation analysis of IGFBP1 expression and tumor immune cell infiltration

变量Cox分析确定了38个基因具有预后价值(表1)。随后,通过LASSO回归分析进一步鉴定出15个基因(ACKR3、SLC5A5、UPK1B、IGFBP1、SLC39A4、TCIM、CDA、NT5E、TMEM176A、APOC3、PRR15L、AFP、SERPINE1、C19orf33、APOA2),这些基因构建出胃癌IGFBP1相关的预后模型(图4)。

表1 38个与IGFBP1相关的预后基因  
Table 1 Thirty-eight prognostic genes associated with IGFBP1

基因	P值	HR(95%CI)	基因	P值	HR(95%CI)
MAP4KA	0.045	1.283(1.006~1.637)	TCIM	0.030	1.153(1.014~1.311)
PYGL	0.034	1.152(1.011~1.312)	F5	0.014	1.108(1.021~1.202)
ACKR3	0.006	1.294(1.076~1.555)	POLD4	0.046	1.267(1.004~1.598)
AHSG	0.016	1.086(1.015~1.162)	CDA	0.003	1.161(1.051~1.283)
NMB	0.023	1.229(1.028~1.469)	BEX3	0.015	1.181(1.034~1.351)
TF	0.033	1.071(1.006~1.140)	NT5E	0.004	1.225(1.067~1.406)
SLC5A5	0.028	1.078(1.008~1.153)	TMEM176A	0.022	1.171(1.023~1.340)
CLCF1	0.011	1.262(1.055~1.508)	C4orf48	0.027	1.181(1.019~1.368)
CAV2	0.022	1.180(1.024~1.358)	MAGED1	0.038	1.208(1.011~1.445)
NPW	0.032	1.091(1.008~1.182)	DKK1	0.003	1.084(1.028~1.145)
LBP	0.047	1.067(1.001~1.138)	VTN	0.026	1.082(1.010~1.160)
EPHX3	0.018	1.106(1.018~1.202)	APOC3	0.016	1.073(1.013~1.136)
UPK1B	0.002	1.093(1.033~1.156)	PRR15L	0.031	0.876(0.777~0.988)
FKBP10	0.026	0.144(1.016~1.289)	AFP	0.014	1.079(1.015~1.147)
IGFBP1	<0.001	1.123(1.053~1.198)	RBP4	0.028	1.076(1.008~1.149)
FGG	0.021	1.063(1.009~1.121)	SERPINE1	0.002	1.202(1.070~1.350)
QPRT	0.021	1.107(1.016~1.206)	ANXA5	0.010	1.400(1.083~1.810)
ERRFI1	0.026	1.218(1.024~1.448)	C19orf33	0.020	1.179(1.026~1.356)
SLC39A4	0.045	1.162(1.003~1.346)	APOA2	0.048	1.060(1.001~1.124)

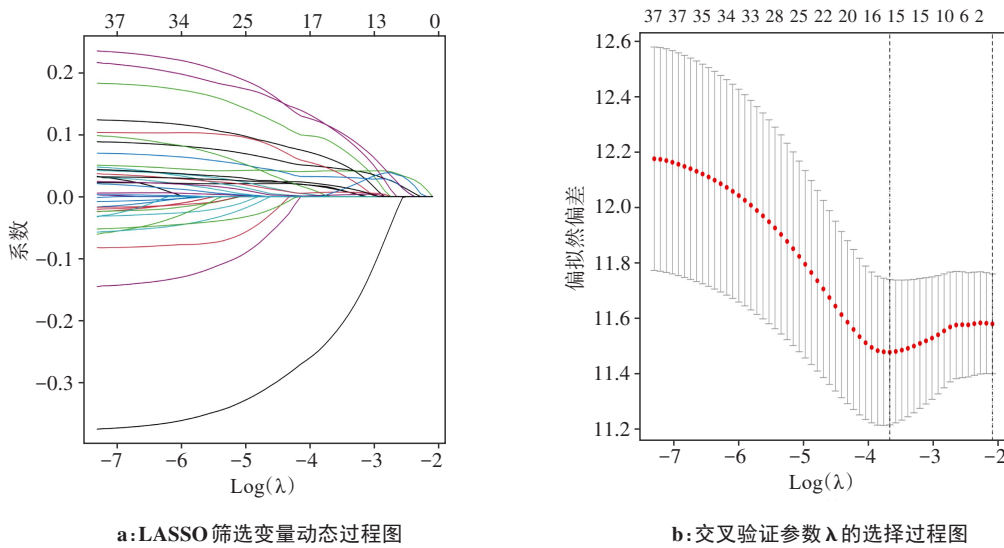


图4 IGFBP1表达相关的预后模型  
Figure 4 Prognostic model associated with IGFBP1 expression

2.7 IGFBP1 及其表达相关核心基因在胃癌中的分子相互作用及功能意义

为了进一步了解IGFBP1在胃癌中的作用机制,笔者对与IGFBP1表达相关的15个DEGs进行了深入分析。采用String工具,按照相互作用评分确定了其中7个DEGs(IGFBP1、APOC3、AFP、SERPINE1、NT5E、CDA、APOA2)及其相互关系(图5a)。随后,

利用Cytoscape中CytoHubba插件可视化核心基因之间的相关性,其中IGFBP1得分最高(图5b),其次是APOC3、AFP。值得注意的是,这7个核心基因与胆固醇代谢(cholesterol metabolism)、嘧啶代谢(pyrimidine metabolism)和PPAR信号通路(PPAR signaling pathway)密切相关(图5c)。

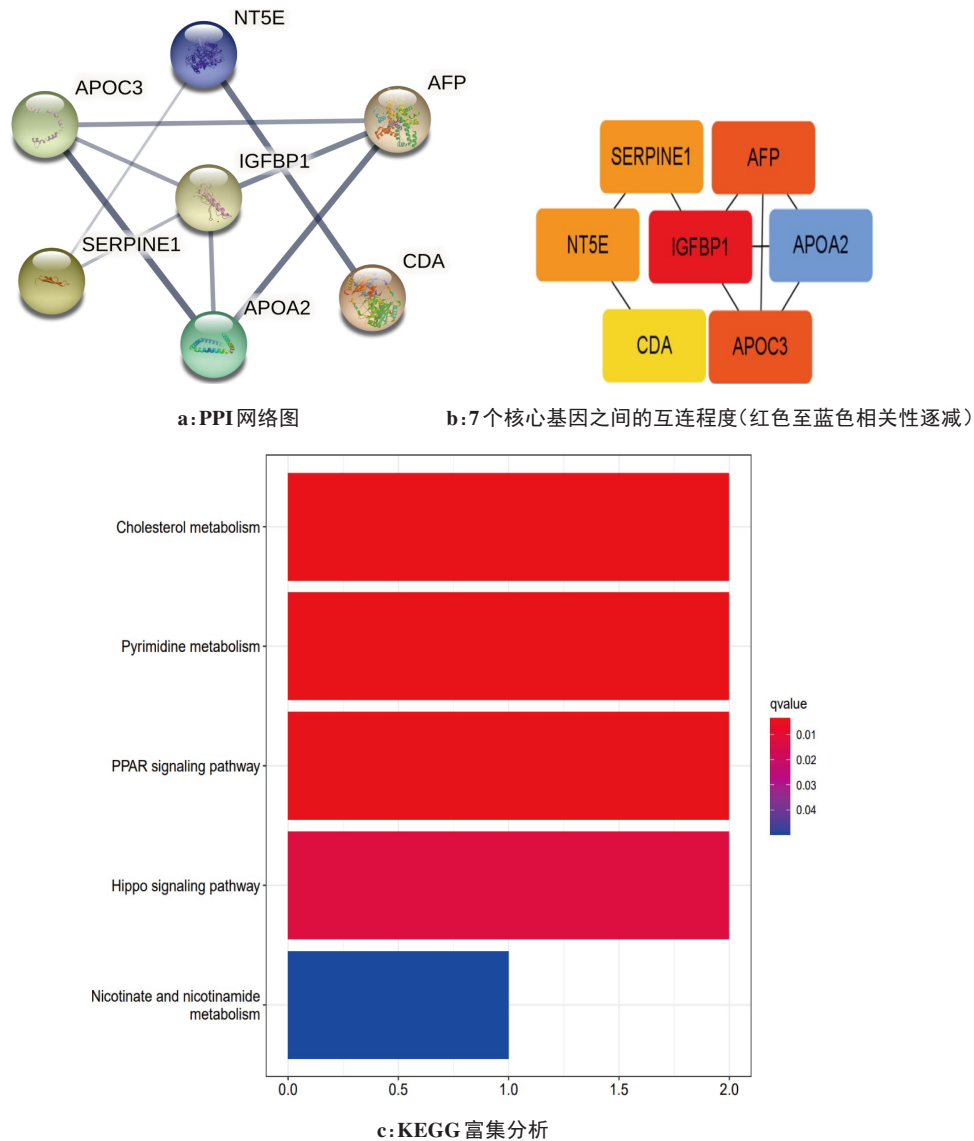


图5 蛋白质-蛋白质相互作用及相关基因功能富集分析  
Figure 5 Protein-protein interaction and functional enrichment analysis of related genes

2.8 IGFBP1 表达与多种抗癌药物敏感性相关

利用Cell Miner数据库筛选与IGFBP1表达水平相关的特异性抗癌药物,如图6所示。抗癌药物Dasatinib和Midostaurin的敏感性与IGFBP1的表达水平呈正相关, Acrichine、Parthenolide、Homoharringtonine和Tamoxifen的敏感性与IGFBP1表达水平呈负相关。这些发现表明,基于患者

IGFBP1表达水平的药物选择可能有助于更准确和个性化的治疗方法。

3 讨论

3.1 生物信息学对于肿瘤标志物的分析具有独特的优势和重要意义

胃癌是第五大常见恶性肿瘤<sup>[11]</sup>,对健康构成重



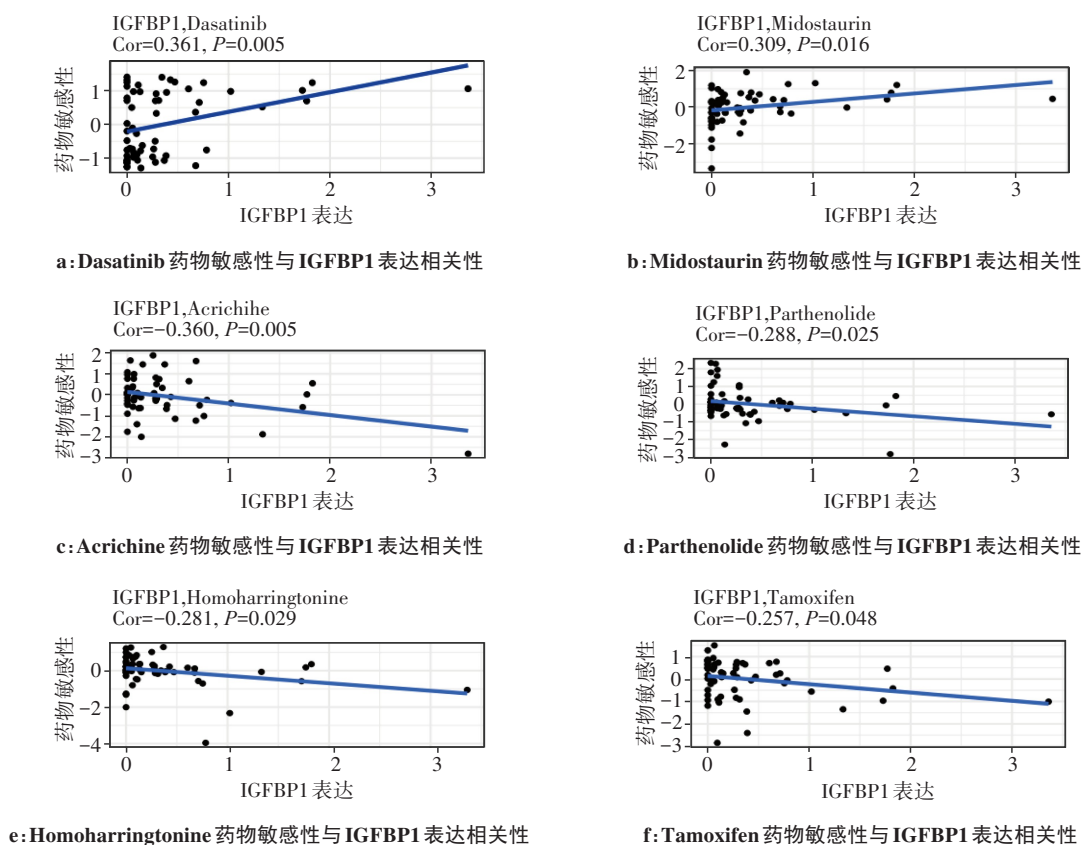


图6 IGFBP1 表达与抗肿瘤药物敏感性的相关性分析

Figure 6 Correlation analysis of IGFBP1 expression and anti-tumor drug sensitivity

大威胁。然而,早期胃癌常常没有特异性症状,很难及时发现,导致胃癌筛查的敏感性和特异性较低<sup>[12]</sup>。内窥镜作为一种筛查工具,其应用受到一定的限制,难以发现上消化道癌前病变<sup>[13-17]</sup>。许多患者在被诊断为胃癌后由于术前评估方式受限<sup>[18]</sup>,即使接受手术治疗,仍有一半以上的患者会经历转移和复发。因此,急需发现新的生物标志物以提高胃癌诊断的准确性。生物信息学评估在癌症研究中扮演着重要角色<sup>[19]</sup>,利用基因组信息和系统的生物信息学方法可以提高癌症评估的效果。生物信息学分析增加了对胃癌基因变异的认识,并已在许多癌症研究中证实是寻找有效生物标志物的有用方法。本项目的初衷是利用生物信息学分析来鉴定适合的胃癌生物标志物、预后价值及作用机制。

### 3.2 IGFBP1 影响肿瘤生物学行为

肿瘤发生过程涉及多种信号通路的复杂相互作用<sup>[20]</sup>,包括 IGF 系统的紊乱<sup>[21]</sup>。胰岛素样生长因子 (IGF) 信号系统在调节细胞生长、繁殖、迁移等多种过程中起着至关重要的作用<sup>[22-23]</sup>,是广泛存在的重要信号通路,IGFBP1 是该信号系统中的一个重要成员。IGFBP1 是 IGFBP 的主要形式,可以通过自分泌和旁分泌机制进入组织。既往研究表明,IGFBP1 通过调

节 IGF 和 IGFR 水平调节细胞增殖、迁移和自噬<sup>[22]</sup>。IGFBP1 通过其 RGD 结合序列直接与 SB1 整合素相互作用,从而改变 IGF 的作用,直接刺激癌细胞迁移<sup>[24]</sup>。IGFBP1 与 IGF-1 形成复合物,延长 IGF-1 的半衰期,从而调节 IGF-1 的浓度,影响细胞的增殖和凋亡过程<sup>[25]</sup>。大量科学研究表明,IGFBP1 参与多种细胞过程,如细胞增殖、凋亡、DNA 损伤修复以及肿瘤的发生和发展,既通过 IGF 依赖也通过独立机制参与<sup>[23, 26-27]</sup>。有趣的是,对其他肿瘤类型(如胶质母细胞瘤)的研究发现,胶质母细胞瘤分泌的巨噬细胞集落刺激因子(MCSF)增加小胶质细胞 IGFBP1 分泌,IGFBP1 的分泌是促进肿瘤血管生成的关键介质<sup>[28]</sup>。此外,血清 IGFBP1 水平在卵巢癌<sup>[29]</sup>、肝细胞癌<sup>[30]</sup>和鼻咽癌<sup>[31]</sup>中升高。研究表明血清 IGFBP1 水平可能与心血管疾病<sup>[32]</sup>或糖尿病<sup>[33]</sup>有关。这些来自其他疾病研究的见解强调了 IGFBP1 可能参与肿瘤发生发展,进一步强调了其可能在胃癌中的重要作用。在胃癌中,IGFBP1 的表达升高与预后不良相关<sup>[34]</sup>。但缺乏对大样本及 IGFBP1 参与的潜在生物学功能研究。

### 3.3 IGFBP1 在胃癌中表达上调导致患者预后不良

在本文研究中,对 IGFBP1 表达谱数据和 TCGA

数据库的临床数据的分析提供了生物信息学证据,证明 IGFBP1 异常表达与癌患者的总生存率有关。为了评估 IGFBP1 的诊断效用,笔者进行了 ROC 分析,证明了其预测胃癌的有效性。结合单因素 Cox 回归分析和多因素 Cox 回归分析,进一步支持 IGFBP1 与疾病的相关性。笔者的研究强调了 IGFBP1 的重要预后潜力及其作为胃癌患者早期发现和预后评估的有价值工具的作用。此外,中心基因的鉴定和功能富集分析进一步强调了 IGFBP1 在胃癌发生和发展中的潜在意义。IGFBP1 相关差异基因 GO 富集分析显示,IGFBP1 相关差异基因的显著富集于 positive regulation of cell adhesion, the vesicle lumen and serine hydrolase activity。KEGG 通路分析提示 IL-17 signaling pathway 可能参与 IGFBP1 相关的重要信号通路。研究表明,IL-17 signaling pathway 参与炎症、自身免疫性疾病和恶性肿瘤<sup>[35-38]</sup>。胶质瘤中的 IL-17 可通过激活 PI3K/Akt1/NF- $\kappa$ B-p65 通路诱导肿瘤细胞增殖和迁移<sup>[39]</sup>。此外,IL-17A/IL-17RA 在非小细胞肺癌中通过 p38 MAPK 信号通路促进侵袭并激活 MMP-2 和 MMP-9 的表达<sup>[40]</sup>。IL-17A/IL-17B 可通过多种途径促进乳腺癌细胞的增殖、转移和微血管生成,并与不良预后相关<sup>[41-42]</sup>。但 IL-17 信号通路是否参与胃癌的发生发展以及具体的作用机制,还需要进一步的实验验证。总之,这些分析结果为 IGFBP1 的预测作用提供了有价值的支持,并扩大了我们对胃癌复杂分子机制的理解。免疫疗法站在当前癌症治疗的前沿,但仍存在许多挑战。IGFBP1 在肿瘤免疫调节中的作用尚不清楚。通过鉴定与 IGFBP1 表达相关的免疫细胞类型,我们可以进一步了解 IGFBP1 在调节肿瘤免疫浸润中的作用。在 IGFBP1 高表达组中浆细胞、M0 巨噬细胞、活化树突状细胞和中性粒细胞浸润显著增加,CD8<sup>+</sup>T 细胞、M1 巨噬细胞和静息树突状细胞浸润显著减少。这些结果提示,IGFBP1 在胃癌细胞中的异常表达与肿瘤免疫细胞浸润密切相关,揭示了 IGFBP1 可能潜在参与特定免疫细胞类型的调节,从而有助于开发更有效的免疫治疗策略。此外,PPI 的综合分析为进一步了解 IGFBP1 在癌症中的复杂网络和潜在治疗靶点提供了有价值的见解。笔者的研究已经确定了 7 个与 IGFBP1 紧密相关的预后蛋白,包括 IGFBP1、APOC3、AFP、SERPINE1、NT5E、CDA 和 APOA2。然而,这些基因在肿瘤发生、分化、迁移、转移、免疫耐受和药物敏感性中的功能尚不清楚。APOC3 主要在肝细胞中表达<sup>[43]</sup>,它促进人单核细胞中 IL-1 $\beta$  的释放<sup>[44]</sup>。促炎细胞因子是肿瘤转移的重要调节因子<sup>[45-46]</sup>。在人口腔鳞状细胞癌细胞中,ApoC3 的表达

显著升高,并且 ENO1 与 ApoC3 结合可增加 IL-8 的释放<sup>[47]</sup>。有报道称,ApoC3 在肝癌和膀胱癌等癌症组织中表达上调<sup>[48-49]</sup>,此外,有报道称,与结直肠癌进展相关的 ApoC3 显著降低<sup>[50]</sup>。众所周知,AFP 是肝细胞癌的重要临床诊断指标。此外,通过功能富集分析,笔者深入了解了 IGFBP1 及 7 个相关核心基因在肿瘤发生发展中的潜在分子机制,包括 cholesterol metabolism、pyrimidine metabolism、PPAR signaling pathway 等。代谢重编程与癌症的发生发展密切相关,代谢酶和代谢物参与肿瘤形成的各个方面<sup>[51]</sup>。胆固醇对于维持肿瘤细胞稳态和关键细胞结构至关重要,其代谢的改变被认为是肿瘤进展的重要组成部分<sup>[52]</sup>。研究表明,胆固醇代谢与癌细胞的生长和迁移有关<sup>[53-54]</sup>,并参与肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophage, TAM)极化和 T 细胞耗竭<sup>[55-56]</sup>。事实上,先前的研究已经在小鼠模型中证明了他汀类药物的抗肿瘤作用<sup>[57-58]</sup>。过氧化物酶体增殖体活化受体(PPAR)是配体活化核受体超家族的成员,包括 3 种亚型:PPAR $\alpha$ 、PPAR $\beta/\delta$  和 PPAR $\gamma$ 。PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  在抑制胆固醇生物合成中起着至关重要的作用<sup>[59]</sup>。既往研究表明,PPAR $\alpha$  和 PPAR $\gamma$  参与肝细胞癌的进展<sup>[60]</sup>。在结肠炎相关结肠癌小鼠模型中,PPAR $\beta/\delta$  过表达促进肿瘤形成<sup>[61]</sup>,增加 IL-6 表达,磷酸化 STAT3,伴随 15-lipoxygenase-1 表达抑制这些作用<sup>[62]</sup>。此外,与正常皮肤相比,在人类黑色素瘤中检测到 PPAR $\beta/\delta$  表达增加<sup>[63]</sup>。因此,PPARs 被认为是癌症患者潜在的治疗靶点<sup>[64]</sup>。Cell Miner 数据库允许研究人员探索不同细胞背景下基因表达水平和药物反应之间的关系。在本研究中,笔者利用 Cell Miner 数据库分析了 IGFBP1 的表达及其与特异性抗癌药物敏感性的相关性。通过筛选,笔者发现了与 IGFBP1 表达水平相关的抗癌药物。本文分析结果显示,抗肿瘤药物 Dasatinib 和 Midostauri 的敏感性与 IGFBP1 的表达水平呈正相关。Acrichine、Parthenolide、Homoharringtonine 和 Tamoxifen 的敏感性与 IGFBP1 表达水平呈负相关。这些发现突出了基于患者 IGFBP1 表达水平的药物选择潜力。这种个性化的方法可能导致更准确和有效地使用药物。它强调了在做出治疗决定时考虑基因表达谱的重要性,并为个性化医疗提供了有价值的见解。这项研究不仅增强了对 IGFBP1 在胃癌中作用的理解,而且为研究改善患者预后的潜在治疗干预提供了新思路。

综上所述,IGFBP1 在胃癌中高表达,是预后独立危险因素,导致患者不良临床病理分级及生存状态;IGFBP1 表达与胃癌肿瘤免疫浸润相关,参与多个肿

瘤细胞生物学过程。笔者的研究为进一步研究和探索 IGFBP1 在胃癌中的潜在分子机制以及其在相关免疫细胞和肿瘤微环境中的相互作用方面提供一定的见解。

## 【参考文献】

- [1] Feng F, Tian YZ, Xu GH, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA, CA19-9, AFP and CA125 for early gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 737.
- [2] 杨荣, 陈蓉, 高红梅, 等. 基于临床数据的胃癌筛查模型研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2019, 36(9): 1095-1102.  
Yang R, Chen Y, Gao HM, et al. Clinical data-based model for gastric cancer screening[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2019, 36(9): 1095-1102.
- [3] Fagerberg L, Hallström BM, Oksvold P, et al. Analysis of the human tissue-specific expression by genome-wide integration of transcriptomics and antibody-based proteomics [J]. Mol Cell Proteomics, 2014, 13(2): 397-406.
- [4] 李秀青, 刘立新. 胰岛素样生长因子结合蛋白1与疾病关系的新进展[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2018, 8(2): 79-82.  
Li XQ, Liu LX. New progress of the relationship between IGFBP1 and diseases[J]. Chinese Journal of Digestion and Medical Imageology (Electronic Edition), 2018, 8(2): 79-82.
- [5] Travis RC, Appleby PN, Martin RM, et al. A meta-analysis of individual participant data reveals an association between circulating levels of IGF-I and prostate cancer risk[J]. Cancer Res, 2016, 76(8): 2288-2300.
- [6] Firth SM, Baxter RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins[J]. Endocr Rev, 2002, 23(6): 824-854.
- [7] Xu YW, Chen H, Hong CQ, et al. Serum IGFBP-1 as a potential biomarker for diagnosis of early-stage upper gastrointestinal tumour [J]. EBioMedicine, 2020, 51: 102566.
- [8] Fürstenberger G, Senn HJ. Insulin-like growth factors and cancer[J]. Lancet Oncol, 2002, 3(5): 298-302.
- [9] Cai GQ, Qi YJ, Wei P, et al. IGFBP1 sustains cell survival during spatially-confined migration and promotes tumor metastasis[J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(21): e2206540.
- [10] Sato Y, Inokuchi M, Takagi Y, et al. IGFBP1 is a predictive factor for haematogenous metastasis in patients with gastric cancer [J]. Anticancer Res, 2019, 39(6): 2829-2837.
- [11] Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention[J]. Prz Gastroenterol, 2019, 14(1): 26-38.
- [12] Marlet J, Bernard M. Comparison of LUMIPULSE® G1200 with kryptor and modular E170 for the measurement of seven tumor markers[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(1): 5-12.
- [13] Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers, version 1.2015[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2015, 13(2): 194-227.
- [14] Xu YW, Peng YH, Chen B, et al. Autoantibodies as potential biomarkers for the early detection of esophageal squamous cell carcinoma[J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(1): 36-45.
- [15] Borrebaeck CAK. Precision diagnostics: moving towards protein biomarker signatures of clinical utility in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(3): 199-204.
- [16] Maida M, Macaluso FS, Ianiro G, et al. Screening of colorectal cancer: present and future[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2017, 17(12): 1131-1146.
- [17] Wender RC, Brawley OW, Fedewa SA, et al. A blueprint for cancer screening and early detection: advancing screening's contribution to cancer control[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 50-79.
- [18] 万翠霞, 陈湘光, 杨志企, 等. 基于增强CT影像组学模型和临床特征模型评估进展期胃癌浆膜侵犯[J]. 中国医学物理学杂志, 2023, 40(12): 1518-1522.  
Wan CX, Chen XG, Yang ZQ, et al. Development and validation of models to predict serosal invasion in advanced gastric cancer using the enhanced CT imaging-based radiomics features and clinical features [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2023, 40(12): 1518-1522.
- [19] Blum A, Wang P, Zenklusen JC. SnapShot: TCGA-analyzed tumors[J]. Cell, 2018, 173(2): 530.
- [20] Hanahan D. Rethinking the war on cancer[J]. Lancet, 2014, 383(9916): 558-563.
- [21] Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, et al. Molecular interactions of the IGF system [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2005, 16(4/5): 421-439.
- [22] Bach LA. IGF-binding proteins[J]. J Mol Endocrinol, 2018, 61(1): T11-T28.
- [23] Baxter RC. IGF binding proteins in cancer: mechanistic and clinical insights[J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(5): 329-341.
- [24] Martin JL, de Silva HC, Lin MZ, et al. Inhibition of insulin-like growth factor-binding protein-3 signaling through sphingosine kinase-1 sensitizes triple-negative breast cancer cells to EGF receptor blockade [J]. Mol Cancer Ther, 2014, 13(2): 316-328.
- [25] Jin MJ, Hou Y, Quan XQ, et al. Smart polymeric nanoparticles with pH-responsive and PEG-detachable properties (II): co-delivery of paclitaxel and VEGF siRNA for synergistic breast cancer therapy in mice[J]. Int J Nanomedicine, 2021, 16: 5479-5494.
- [26] Ammoun S, Schmid MC, Zhou L, et al. Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) regulates human schwannoma proliferation, adhesion and survival[J]. Oncogene, 2012, 31(13): 1710-1722.
- [27] Tang YT, Xiong K, Shen M, et al. CCAAT-enhancer binding protein (C/EBP)  $\beta$  regulates insulin-like growth factor (IGF) 1 expression in porcine liver during prenatal and postnatal development[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 401(1/2): 209-218.
- [28] Nijaguna MB, Patil V, Urbach S, et al. Glioblastoma-derived macrophage colony-stimulating factor (MCSF) induces microglial release of insulin-like growth factor-binding protein 1 (IGFBP1) to promote angiogenesis[J]. J Biol Chem, 2015, 290(38): 23401-23415.
- [29] Gershtein ES, Isaeva ER, Kushlinsky DN, et al. Insulin-like growth factors (IGF) and IGF-binding proteins (IGFBP) in the serum of patients with ovarian tumors[J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 160(6): 814-816.
- [30] Hwang DL, Huang SP, Lan WS, et al. Elevated insulin, proinsulin and insulin-like growth factor-binding protein-1 in liver disease [J]. Growth Horm IGF Res, 2003, 13(6): 316-321.
- [31] Feng XW, Lin JH, Xing S, et al. Higher IGFBP-1 to IGF-1 serum ratio predicts unfavourable survival in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 90.
- [32] Borai A, Livingstone C, Ghayour-Mobarhan M, et al. Serum insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) phosphorylation status in subjects with and without ischaemic heart disease [J]. Atherosclerosis, 2010, 208(2): 593-598.
- [33] Gokulakrishnan K, Velmurugan K, Ganesan S, et al. Circulating levels of insulin-like growth factor binding protein-1 in relation to insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and metabolic syndrome (Chennai urban rural epidemiology study 118)[J]. Metabolism, 2012, 61(1): 43-46.
- [34] Liu Q, Jiang JW, Zhang XF, et al. Comprehensive analysis of IGFBPs as biomarkers in gastric cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 723131.
- [35] Li XX, Bechara R, Zhao JJ, et al. IL-17 receptor-based signaling and implications for disease[J]. Nat Immunol, 2019, 20(12): 1594-1602.
- [36] McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease[J]. Immunity, 2019, 50(4): 892-906.
- [37] Meehan EV, Wang KP. Interleukin-17 family cytokines in metabolic disorders and cancer[J]. Genes (Basel), 2022, 13(9): 1643.
- [38] Ruiz de Morales JMG, Puig L, Daudén E, et al. Critical role of interleukin (IL)-17 in inflammatory and immune disorders: an updated review of the evidence focusing in controversies[J]. Autoimmun Rev, 2020, 19(1): 102429.
- [39] Wang B, Zhao CH, Sun G, et al. IL-17 induces the proliferation and migration of glioma cells through the activation of PI3K/AKT1/NF- $\kappa$ B-p65[J]. Cancer Lett, 2019, 447: 93-104.
- [40] Wu ZH, He D, Zhao SY, et al. IL-17A/IL-17RA promotes invasion and activates MMP-2 and MMP-9 expression via p38 MAPK signaling pathway in non-small cell lung cancer[J]. Mol Cell Biochem, 2019, 455(1/2): 195-206.
- [41] Shibabaw T, Teferi B, Ayelign B. The role of Th-17 cells and IL-17 in the metastatic spread of breast cancer: as a means of prognosis and therapeutic target[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1094823.
- [42] Bastid J, Dejou C, Docquier A, et al. The emerging role of the IL-17B/IL-17RB pathway in cancer[J]. Front Immunol, 2020, 11: 718.



- [43] van Dijk KW, Rensen PCN, Voshol PJ, et al. The role and mode of action of apolipoproteins CIII and AV: synergistic actors in triglyceride metabolism? [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2004, 15(3): 239-246.
- [44] Gong T, Zhou RB. ApoC3: an 'alarmin' triggering sterile inflammation [J]. *Nat Immunol*, 2020, 21(1): 9-11.
- [45] Celià-Terrassa T, Kang YB. Metastatic niche functions and therapeutic opportunities [J]. *Nat Cell Biol*, 2018, 20(8): 868-877.
- [46] Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer [J]. *J Clin Invest*, 2007, 117(5): 1175-1183.
- [47] Wang J, Man QW, Zhong NN, et al. ENO1 binds to ApoC3 and impairs the proliferation of T cells via IL-8/STAT3 pathway in OSCC [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 12777.
- [48] Zhong DN, Ning QY, Wu JZ, et al. Comparative proteomic profiles indicating genetic factors may involve in hepatocellular carcinoma familial aggregation [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(10): 1833-1838.
- [49] Chen CL, Lin TS, Tsai CH, et al. Identification of potential bladder cancer markers in urine by abundant-protein depletion coupled with quantitative proteomics [J]. *J Proteomics*, 2013, 85: 28-43.
- [50] Marín-Vicente C, Mendes M, de Los Ríos V, et al. Identification and validation of stage-associated serum biomarkers in colorectal cancer using MS-based procedures [J]. *Proteomics Clin Appl*, 2020, 14(1): e1900052.
- [51] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674.
- [52] Riscal R, Skuli N, Simon MC. Even cancer cells watch their cholesterol! [J]. *Mol Cell*, 2019, 76(2): 220-231.
- [53] Villa GR, Hulce JJ, Zanca C, et al. An LXR-cholesterol axis creates a metabolic co-dependency for brain cancers [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5): 683-693.
- [54] Mullen PJ, Yu R, Longo J, et al. The interplay between cell signalling and the mevalonate pathway in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(11): 718-731.
- [55] Ma XZ, Bi EG, Lu Y, et al. Cholesterol induces CD8+ T cell exhaustion in the tumor microenvironment [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 143-156.e5.
- [56] Goossens P, Rodriguez-Vita J, Etzerodt A, et al. Membrane cholesterol efflux drives tumor-associated macrophage reprogramming and tumor progression [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(6): 1376-1389.e4.
- [57] Li J, Liu J, Liang ZY, et al. Simvastatin and atorvastatin inhibit DNA replication licensing factor MCM7 and effectively suppress RB-deficient tumors growth [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(3): e2673.
- [58] Zhou TY, Zhuang LH, Hu Y, et al. Inactivation of hypoxia-induced YAP by statins overcomes hypoxic resistance to sorafenib in hepatocellular carcinoma cells [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30483.
- [59] Giacomini I, Gianfanti F, Desbats MA, et al. Cholesterol metabolic reprogramming in cancer and its pharmacological modulation as therapeutic strategy [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 682911.
- [60] Chen SZ, Ling Y, Yu LX, et al. 4-Phenylbutyric acid promotes hepatocellular carcinoma via initiating cancer stem cells through activation of PPAR- $\alpha$  [J]. *Clin Transl Med*, 2021, 11(4): e379.
- [61] Zuo XS, Xu M, Yu J, et al. Potentiation of colon cancer susceptibility in mice by colonic epithelial PPAR- $\delta/\beta$  overexpression [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2014, 106(4): dju052.
- [62] Mao F, Xu M, Zuo XS, et al. 15-Lipoxygenase-1 suppression of colitis-associated colon cancer through inhibition of the IL-6/STAT3 signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2015, 29(6): 2359-2370.
- [63] Michiels JF, Perrin C, Leccia N, et al. PPARbeta activation inhibits melanoma cell proliferation involving repression of the Wilms' tumour suppressor WT1 [J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(5): 689-703.
- [64] Gou Q, Gong X, Jin JH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) are potential drug targets for cancer therapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(36): 60704-60709.

(编辑:薛泽玲)