

本文引文格式:李歆怡,芮雨童,钱格格,等.血小板相关基因的胃癌预后模型的构建与验证[J].右江民族医学院学报,2025,47(4):651-658.

【论著与临床报道】

血小板相关基因的胃癌预后模型的构建与验证

李歆怡,芮雨童,钱格格,李嘉慧,王子真,柏子健,章雯,陈冰

(皖南医学院病理学教研室,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 旨在构建一个胃癌中血小板相关基因的预后模型,以期发现血小板相关基因影响胃癌预后的机制。方法 从癌症基因组图谱(TCGA)数据库中获取胃癌转录组数据,与血小板相关基因进行差异分析。使用LASSO回归和Cox回归分析构建预后风险模型,通过受试者工作特征曲线(ROC)曲线和生存分析评估其预测价值。结果 本研究确定了6个预后相关基因(*PDGFC*、*F5*、*ANXA5*、*CLEC1B*、*SLC6A4*、*APOH*)并构建模型。Kaplan-Meier分析表明,高风险患者总生存期(OS)显著低于低风险患者($P < 0.05$),并在GEO队列中取得了验证($P < 0.05$)。ROC曲线1年、3年和5年曲线下面积(AUC)分别为0.670、0.662、0.758,且外部验证集的ROC曲线1年、3年和5年AUC分别为0.677、0.708、0.728,表明模型具有一定的准确性。结论 构建了6个血小板相关基因的胃癌预后模型,有可能作为未来临床实践中有效的预后标志物。

关键词:胃肿瘤;血小板相关基因;预后模型

中图分类号:R735.2

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2025)04-0651-08

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2025.04.017

Construction and validation of a platelet-related gene prognostic model for gastric cancer

LI Xinyi, RUI Yutong, QIAN Gege, LI Jiahui, WANG Zizhen,
BAI Zijian, ZHANG Wen, CHEN Bing

(Department of Pathology, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To construct a platelet-related gene prognostic model for gastric cancer (GC), aiming to elucidate the mechanism by which these genes influence GC prognosis. **Methods** Transcriptome data of GC were retrieved from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and differential analysis was performed in combination with platelet-related genes. A prognostic risk model was constructed using LASSO regression analysis followed by Cox proportional hazards regression analysis. The predictive value of the model was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis and Kaplan-Meier survival analysis.

Results Six prognosis-related genes (*PDGFC*, *F5*, *ANXA5*, *CLEC1B*, *SLC6A4*, *APOH*) were identified and modelled. Kaplan-Meier analysis revealed that the overall survival (OS) of high-risk patients was significantly lower than that of low-risk patients ($P < 0.05$), which was further validated in the GEO cohort ($P < 0.05$). The areas under the ROC curve (AUC) for 1-year, 3-year, and 5-year survival were 0.670, 0.662, and 0.758, respectively. In the external validation set, the corresponding AUCs were 0.677, 0.708, and 0.728, indicating moderate predictive accuracy of the model. **Conclusion** A prognostic model incorporating six platelet-related genes was successfully established for GC, which may serve as effective prognostic markers in future clinical practice.

Key words: gastric neoplasms; platelet-related genes; prognostic model

基金项目:国家级大学生创新创业训练计划项目(202410368022、202410368008、202310368004)

第一作者:李歆怡,大学生,E-mail:1613310977@qq.com

通讯作者:陈冰,教授,研究方向:肿瘤病理学,E-mail:chenbing@wnmc.edu.cn

胃癌是全球第五大最常见癌症和第三大致致死性癌症,尽管历年发病率和死亡率有所降低但总体生存率仍很低^[1]。就诊患者多为胃癌晚期,死亡率居高不下,为我国死亡率第三高的恶性肿瘤^[2-3]。随着手术治疗和靶向药物的应用等治疗方法的进步和发展,胃癌患者的生存时间得到了一定程度的延长^[4],但总体预后仍然不尽如人意,如何进一步改善胃癌患者的预后,提高生活质量,是一个亟待解决的健康问题。有研究表明多胺代谢基因^[5]、线粒体相关基因^[6]、铜死亡相关基因^[7]等可以影响胃癌的预后,但探究血小板相关基因与胃癌预后的关系报道较少。

近年来,越来越多的研究表明血小板与肿瘤之间存在密切联系,血小板相关基因被证实与多种肿瘤预后密切相关,包括胰腺癌^[8]、结直肠癌^[9]、肺鳞状细胞癌^[10]、膀胱癌^[11]。有研究表明^[12],血管内皮生长因子、血小板源性生长因子、血管生成素-1 和 IL-6,可诱导肿瘤内血管形成,促进肿瘤微环境(TME)中肿瘤相关周细胞的增殖。此外,HOLMES C E 等^[13]研究表明血小板可降低肿瘤细胞中的 E-cadherin 水平,上调 Snail、vimentin 和 纤连蛋白水平,促进肿瘤细胞的生长。因此,本研究旨在探讨血小板相关基因与胃癌预后的关系,以期胃癌的预后提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 数据资料来源 从 TCGA 上(<https://portal.gdc.cancer.gov/>) 下载了胃癌患者的 mRNA 测序数据和相应的临床数据,得到 443 例患者资料,剔除生存时间 < 31 d、生存时间和状态未知的样本后,最终将 394 份临床资料纳入研究。收集 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>) 中与血小板相关的基因,以“血小板”为关键词,将相关评分 > 12 的基因视为血小板相关基因,筛选出 203 个基因。从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 中下载 GSE84437 作为外部验证集,其中包括 394 例患者的临床信息。

1.2 筛选差异表达的血小板相关基因 通过 Perl 语言和“limma 包”提取出血小板相关差异表达基因,筛选标准为 $|\text{LogFC}| > 1$, $P < 0.05$ 。并将差异表达基因与 TCGA 胃癌临床数据中的生存时间和生存状态合并用于预后模型的构建。

1.3 预后模型构建及风险评估分析 运用 R 语言“survival 包”,先进行单因素 Cox 回归分析,得到血小板相关差异基因,再进行 LASSO 回归分析最终筛选出 6 个血小板相关基因并建立预后风险模型。计算每个胃癌患者的风险评分后,将 394 例样本以 1:1 的比例分为训练集(train)和验证集(test),根据中位数将患者分为高、低风险两组,绘制 KM 曲线,评估高、低

危险两组生存结果是否存在显著差异。绘制 ROC 曲线评估预后模型的灵敏度和特异度,曲线下面积(AUC)可以作为评价模型优劣的指标。

1.4 预后列线图 and 校准曲线的构建 为了评估胃癌患者的预后,本文结合了风险评分和临床病理项目(年龄、性别、分期、T 分期、N 分期、M 分期)作为临床独立因素,用于构建预后列线图,预测胃癌患者 1 年、3 年和 5 年的生存率并绘制校准曲线验证列线图的预测性能。 $P < 0.05$ 具有统计显著性。

1.5 数据集外部验证 利用外部验证集 GSE84437 验证预后风险模型的预测能力和适用性。计算出每个患者的预后评分用于绘制 ROC 曲线。以预后模型的最佳截断值把患者分为高、低风险两组,AUC 用于验证及评估模型的准确性,使用 KM 生存分析来验证预后特征。

1.6 富集分析 使用 R 语言中的“dplyr”包对筛选出的差异基因进行数据提取与处理,“org. Hs. eg. db”“clusterProfiler”包进行 GO 富集分析及 KEGG 通路富集分析。“enrichplot”“RColorBrewer”包用作绘图与图片美化。结果可视化需使用“ggplot2”包。

1.7 人类蛋白图谱分析 人类蛋白图谱(HPA)^[14](<https://www.proteinatlas.org/>) 一个专注于人类蛋白质的大型公共数据库,提供关于人类蛋白质的表达、功能和定位等丰富信息。本研究基于 HPA 数据库,检索筛选出的 6 个血小板相关基因,获取血小板相关基因的免疫组化染色结果,在同一抗体处理下比较、分析基因在胃癌和正常组织中的表达情况,来验证模型的准确性。

1.8 统计学处理 采用 R 语言 4.3.1 和 Perl 语言对数据进行分析处理。肿瘤样本和正常样本两组间比较采用 Mann-Whitney 检验,采用 Lasso 回归分析、单因素和多因素 Cox 分析筛选预后基因,KM 曲线计算高低风险组的生存率,log-rank 检验分析不同组患者的生存差异,连续变量用中位数和平均数表示,分类变量用例数(百分率)表示,ROC 曲线评估风险模型的预测性能。基于影响胃癌预后的独立危险因素,运用“rms”“survival”等软件包构建列线图。所有统计学分析均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 数据分析与整理 剔除生存资料不全与时间 < 31 d 的样本后,总共包括 394 例样本。外部验证集从 GEO 数据库下载数据集 GSE84437,包括 433 例样本,利用平台文件对数据集进行处理,得到相应的临床信息,见表 1。

表 1 患者临床信息

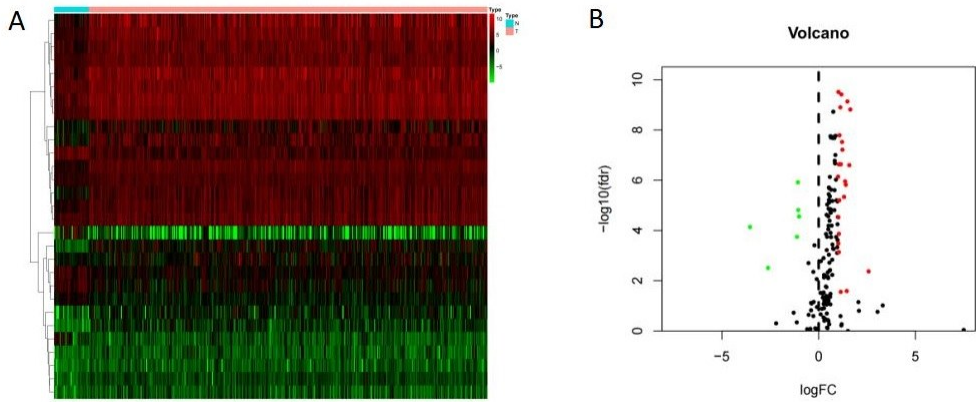
临床特征	TCGA (n = 394)	GEO (n = 433)
性别		
男	259(65.74)	296(68.36)
女	135(34.26)	137(31.64)
T		
T1	18(4.57)	11(2.54)
T2	85(21.57)	38(8.78)
T3	183(46.45)	92(21.25)
T4	103(26.14)	292(67.44)
TX	5(1.27)	0
N		
N0	117(29.70)	80(18.48)
N1	110(27.92)	188(43.42)
N2	76(19.29)	132(30.48)
N3	80(20.30)	33(7.62)
NX	9(2.28)	0
Unknow	2(0.51)	0
生存		
存活	236(59.90)	224(51.73)
死亡	158(40.10)	209(48.27)

注:表内计数资料数据用[n(%)]表示。

2.2 差异表达的基因 对 TCGA 的转录组数据进行

差异分析,以 $\log_{2}FC > 1$, $P < 0.05$ 为标准,在胃癌和正常组织中筛选出了 29 个差异基因,包括 6 个下调基因和 23 个上调基因,见图 1。

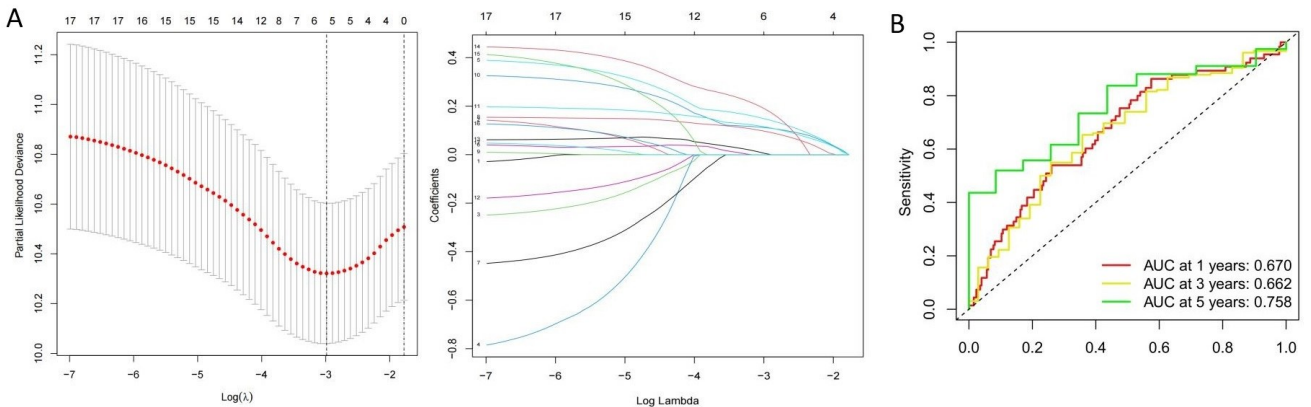
2.3 血小板相关基因预后模型的构建及验证 为了更充分地展示血小板相关基因与胃癌预后的关系,本研究从 TCGA 数据库下载胃癌的临床数据,将患者生存时间未知或 < 30 d 的样本删除,然后将患者生存时间与差异表达基因合并。应用“survival”包,通过 Cox 分析和 LASSO 回归分析,最终筛选获得了 6 个基因: *PDGFC*、*F5*、*ANXA5*、*CLEC1B*、*SLC6A4*、*APOH*,见图 2A。根据风险值中位数^[15],将患者分为高、低风险两组。利用 ROC 曲线评估上述模型的预后价值,AUC 第 1 年为 0.670,第 3 年为 0.662,第 5 年为 0.758,见图 2B。KM 曲线分析显示,高风险组的总生存期(OS)显著低于低风险组,见图 2C;热图显示 6 个基因在高危组中都高表达,表明它们是预后潜在的危险因子,见图 2D。图 2E、图 2F 显示了高、低风险两组患者的风险评分分布及生存分布情况,风险指数与死亡患者总体成正比,随着风险指数的增加,死亡的患者数量总体也增加,这与本文构建的模型结果一致。

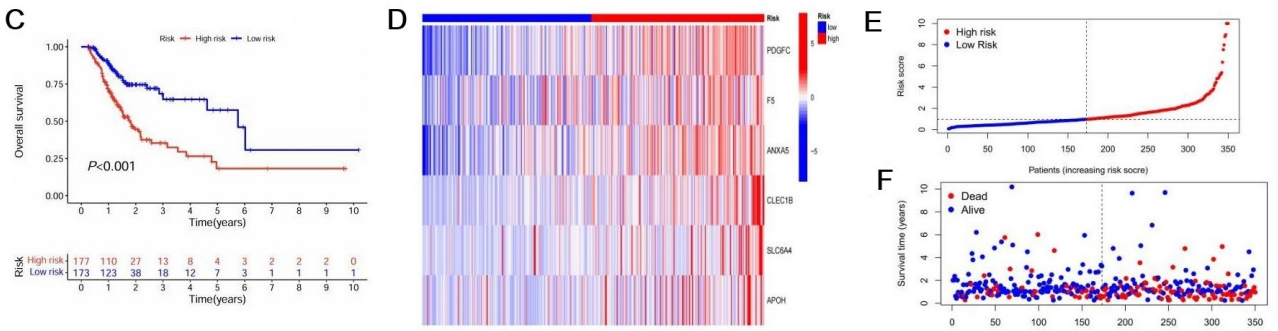


注:A为差异表达的 29 个相关基因,并与正常组织样本进行比较。红色为高表达,绿色为低表达;

B为火山图中红色代表上调的基因,绿色代表下调的基因,黑色代表无显著差异的基因。

图 1 胃癌中血小板相关差异基因的表达



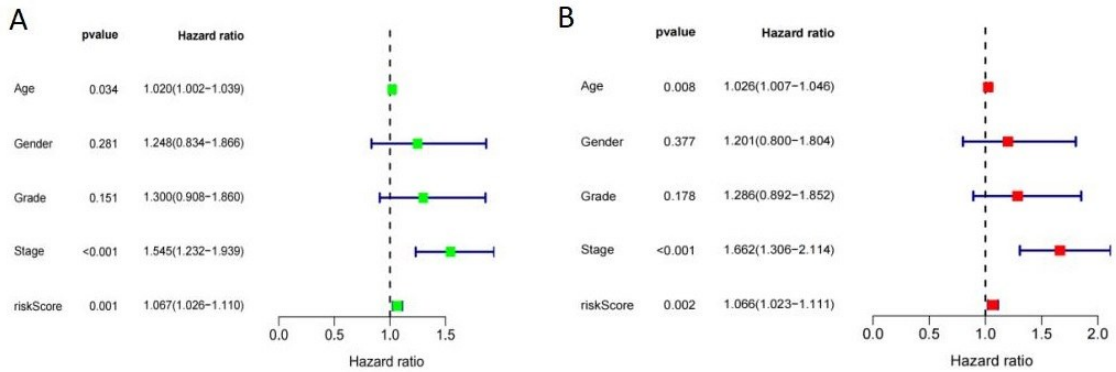


注:A为用于TCGA胃癌数据集的LASSO回归分析;B为预测胃癌生存率的ROC曲线;C为KM生存曲线;D为6个差异基因的热图;E、F为风险评分的分布情况及风险评分与生存时间的关系。

图2 TCGA队列风险模型的构建

2.4 风险评估模型与临床病理特征的关系 为了验证预后风险模型是否可以独立于其他临床特征作为独立预后因子,本研究进行了单因素和多因素Cox分析。在单因素Cox回归分析中年龄和风险评分与胃癌患者

的不良OS相关。多变量Cox回归分析显示,年龄、分期和风险评分是胃癌患者的独立危险因素($P < 0.05$),见图3。

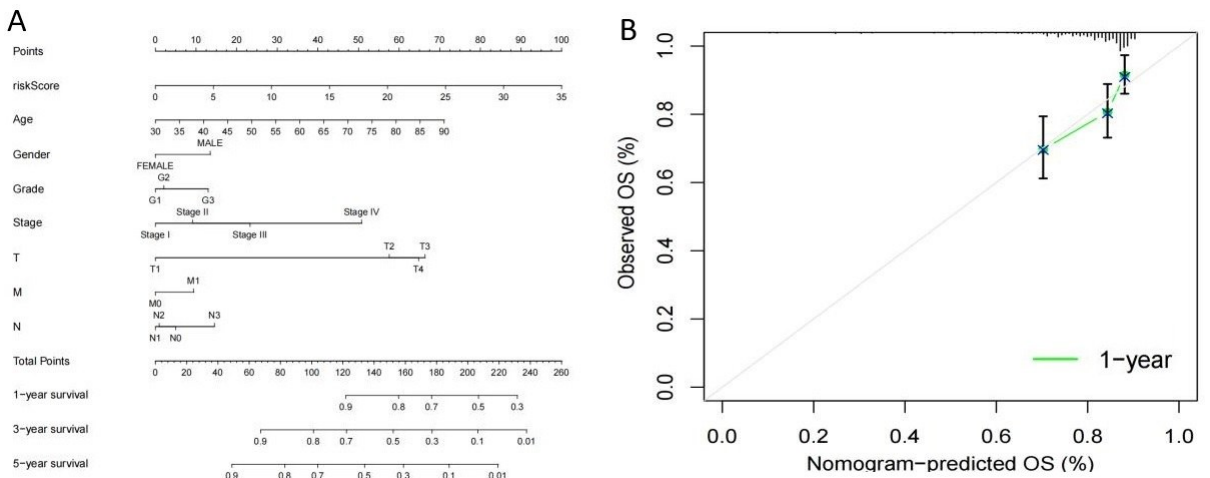


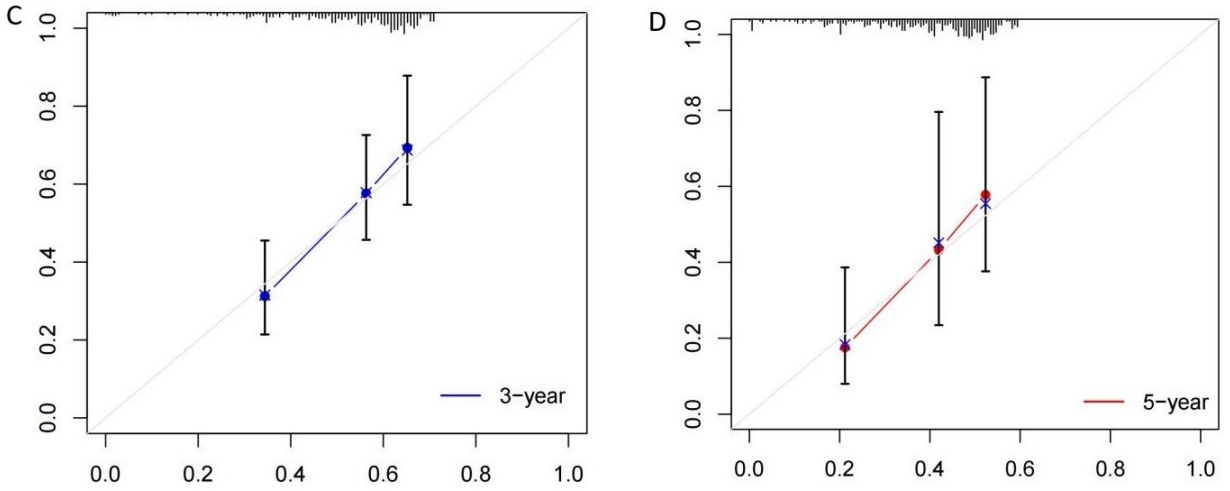
注:A为单因素Cox回归分析;B为多因素Cox回归分析。

图3 单因素Cox回归分析及多因素Cox回归分析

2.5 预后列线图的绘制 运用列线图计算风险值并预测生存率,绘制预测1年、3年、5年生存曲率的校准

曲线与45°的对角线基本重合,表明列线图的实际生存和预测生存一致性良好,见图4。



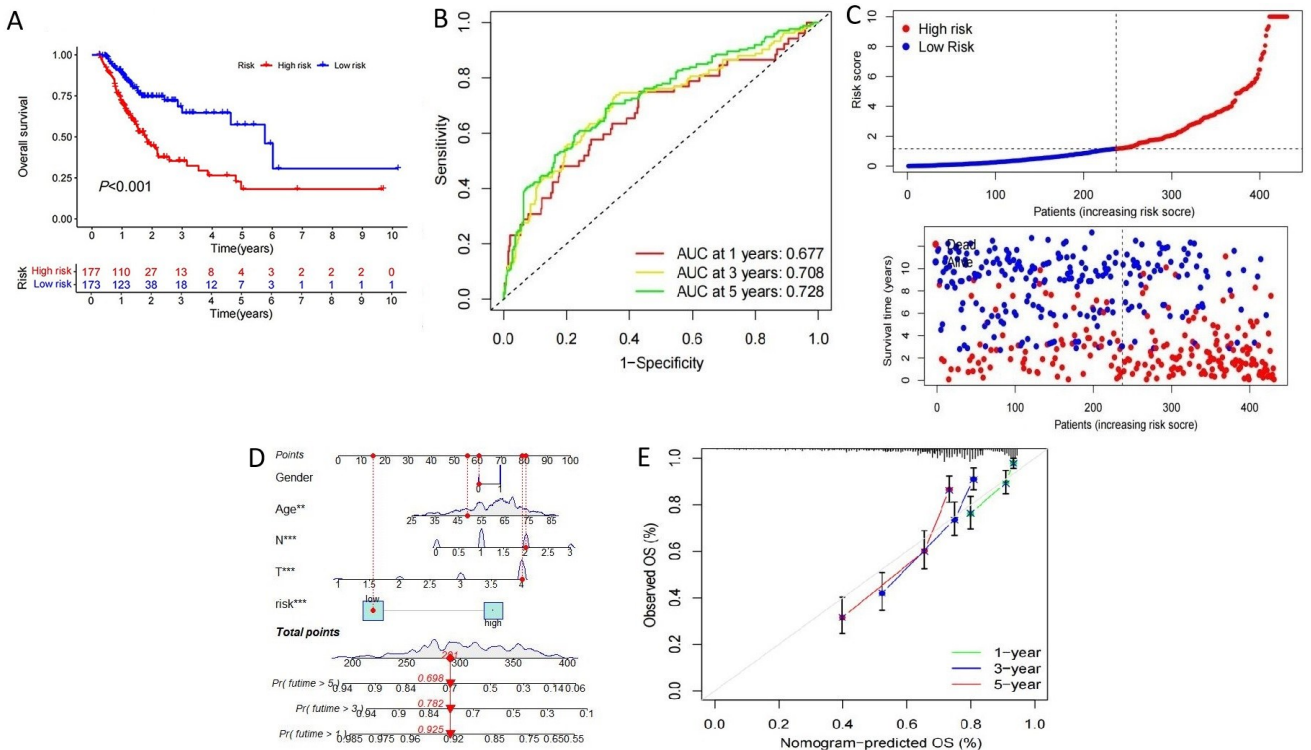


注:A为预测1年、3年、5年总体生存率的列线图;B~D为预测患者第1年、3年、5年的校准曲线。

图4 预后列线图 and 校准曲线

2.6 预后模型的验证 为了进一步评估基于6个基因的预后模型的预测性能,将GSE84437数据集作为外部验证组。图5A中KM生存分析显示高风险组的生存期显著低于低风险组,即风险评分较高的患者与较差的OS率显著相关。外部验证数据集ROC曲线的AUC预测值1年为0.677,3年为0.708,5年为0.728,见图5B,表明预后模型有着较好的预测能力和

准确性。随着风险指数的增加,死亡的患者数量总体逐渐增加,见图5C。为了验证模型的准确性,本研究绘制列线图,见图5D,展示了各临床变量(性别、年龄、N、T、风险评分)对生存率的影响。使用校准图评价列线图的预测性能,校准曲线与对角线基本重合说明一致性良好。



注:A为GEO队列中的KM曲线;B为GEO队列中的ROC曲线;C为GEO队列中胃癌风险曲线与生存状态图;D为GEO队列的列线图;E为GEO队列预测1年、3年、5年生存期的校准曲线。

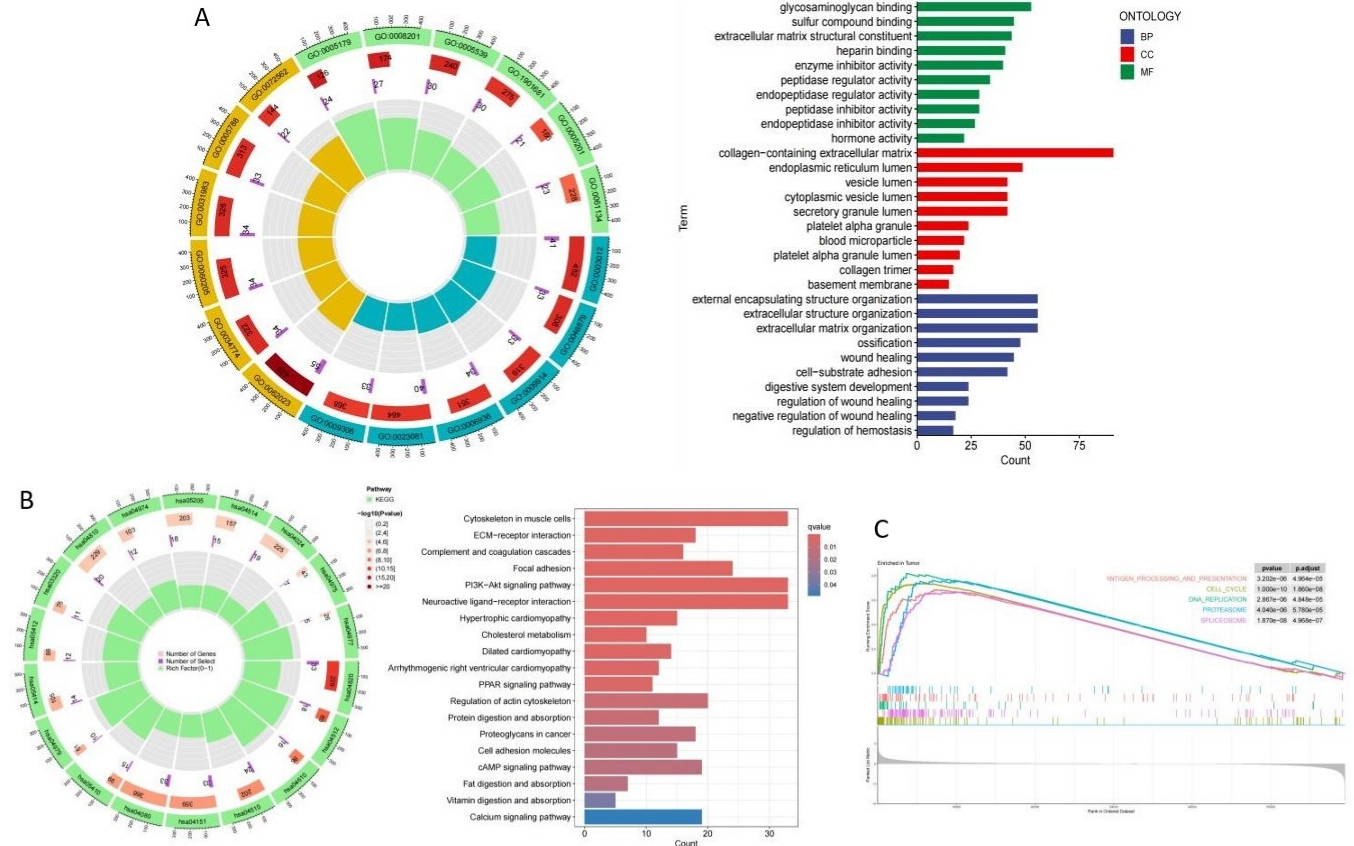
图5 GEO队列预后模型的验证

2.7 GO、KEGG 和 GSEA 富集分析 GO 富集分析主要揭示生物过程 (biological process, BP) 和细胞成

分 (cellular component, CC) 上的核心靶点。本研究发 现 BP 主要涉及信号释放 (GO:0023061)、肌肉系统过

程(GO:0003012)和蛋白质分泌(GO:0009306);CC 主要涉及含胶原蛋白的细胞外基质 (ECM) (GO:0062023)和细胞质囊腔(GO:0060205);MF 主要涉及糖胺聚糖结合(GO:0005539),如图 6A。此外,通过

KEGG 富集分析鉴定了主要的信号通路,表明差异基因主要参与 ECM 通路,见图 6B。然后,基于基因集富集分析(GSEA),发现预后模型中的差异基因大多数参与细胞循环、剪接体通路的调节,如图 6C 所示。



注:A 为 GO 富集分析图;B 为 KEGG 富集分析图;C 为 GSEA 分析图。

图 6 功能富集和 GSEA 分析的结果图

2.8 人类蛋白图谱分析 为了进一步探究胃癌中血小板相关基因蛋白的表达,本研究分析了来自 HPA 数据库的免疫组化染色图像,发现胃癌组织和正常组

织中 PDGFC、ANXA5、APOH 表达存在差异,这 3 个基因在胃癌组织中高表达,在正常组织中低表达,进一步验证了构建临床模型的优良性与准确性,见图 7。

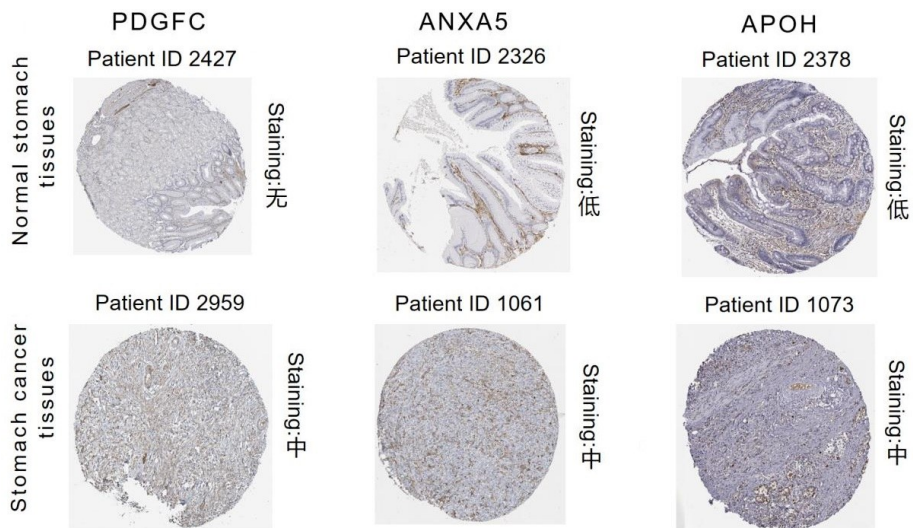


图 7 血小板相关基因在 HPA 中免疫组化情况

3 讨论

胃癌是一个主要的全球公共卫生问题,胃癌细胞增殖迅速,易于血管内侵袭、远处转移,导致胃癌患者的预后一直是一个挑战。一些研究已经建立了胃癌预后相关模型来预测患者的生存,然而很少有研究建立血小板相关基因的胃癌预后模型。目前,大量证据表明血小板与肿瘤之间存在密切联系,血小板可以分泌转化生长因子 β (TGF- β)、血管内皮生长因子(VEGF)和血小板衍生生长因子(PDGF),这些因子诱导肿瘤生长、血管生成和肿瘤新生血管^[16]。之前的研究已经发现血小板相关基因可以影响多种癌症,但关于胃癌的研究鲜有报道。

本研究基于 TCGA 数据库获得了 443 例胃癌样本的矩阵及临床信息,通过 Cox 分析、LASSO 回归分析筛选出 6 个血小板相关预后基因(*PDGFC*、*F5*、*ANXA5*、*CLEC1B*、*SLC6A4*、*APOH*),以此建立预后模型。KM 生存曲线、ROC 曲线、列线图 and 独立预后分析均表明构建的预后风险模型有一定的准确性,其 AUC 均 >0.65 (分别为 0.670、0.662、0.758),外部验证的结果进一步验证了构建的风险模型的可靠性。通过构建的列线图可以得到,预后模型可为临床预后的判断提供重要的参考意义,具有广泛的临床应用价值。并且,风险模型计算的风险评分独立于性别、年龄、分期等因素,可为不同胃癌亚型患者提供有效的预后评估。此外,本研究通过 GO 和 KEGG 富集分析发现基因显著富集于 ECM 通路,血小板相关基因可能通过 ECM 通路导致胃癌预后不良。ECM 与信号转导的失调与癌症侵袭性增加、预后不良和对治疗的抵抗性密切相关,可以与肿瘤细胞、免疫细胞和癌症相关成纤维细胞相互作用来影响肿瘤生长、转移、免疫调节。已有研究证实 ECM 通路可调控胃癌细胞的生长和增殖,是使胃部细胞恶化的主要通路^[17]。*PDGFC* 是血小板源性生长因子 PDGF 家族中的一个基因,PDGF-C 刺激 ECM 侵袭并诱导增加了相关成纤维细胞(CAFs)的生长,癌症 CAFs 的特定亚型是 ECM 合成的关键调节因子,经常与免疫细胞相互作用,从而介导肿瘤免疫,且 *PDGFC* 刺激的 CAFs 表现出 *CXCL1*、*CXCL3*、*CXCL5* 和 *CXCL8* 的表达显著增加,这些细胞参与多形核髓源性抑制细胞(PMN-MDSC)募集^[18],影响胃癌的预后。*F5* 是一种循环高分子量(330 kDa)的前因子,在血液凝血级联中起作用。激活后,它作为辅助因子激活凝血因子 X,将凝血酶原转化为凝血酶。在恶性肿瘤中,经常检测到凝血和纤溶的激活。越来越多的证据表明^[19],凝血系统的激活与更高的侵袭、转移风险以及最终更差的预后有关。激活凝血系统有利于肿瘤的发展,高表达的 *F5* 会导致胃癌患者预后不良。*ANXA5* 参与多种与肿瘤基本特征交叉的细胞功能,如细胞增殖、凋亡、囊泡转运和信号转导。*ANXA5* 在

胃癌中的作用尚不清楚,有研究表明,*ANXA5* 可以通过血管生成促进胃癌免疫治疗抵抗^[20]。*ANXA5* 与 ECM 通路密切相关,本研究推测 *ANXA5* 通过 ECM 通路调控细胞相互作用调节肿瘤细胞的增殖、转移、免疫反应、TME 细胞代谢和耐药性,进而影响胃癌患者的预后。*CLEC1B*,即 C 型凝集素结构域家族 1 成员 B。有研究发现 *CLEC1B* 是肝细胞癌的潜在预后生物标志物^[21],*CLEC1B* 与胃癌的关系显有文章报道。*CLEC1B* 在衰老的内皮细胞中高度表达,血小板在暴露的内皮下 ECM 上的黏附、活化和聚集对止血至关重要,*CLEC-1B* 可以通过 ECM 通路对癌症血液转移具有保护作用^[22]。*CLEC1B* 可以激活 PI3K-Akt 通路,进而促进细胞的迁移和侵袭。*SLC6A4*,该基因编码传输神经递质的突触从进入空间突触前神经元血清素的整合膜蛋白。血清素被称为神经递质,然而它在血小板聚集中也起着重要作用,不同水平的 *SLC6A4* 导致不同水平的转运蛋白,血清素转运蛋白的多态性又可能会影响血小板活性。相关研究表明 *SLC6A4* 可以影响肺腺癌^[23]、肺鳞状细胞癌^[24]、肾透明细胞癌^[25] 预后,WANG G F 等^[26] 表明 *SLC6A4* 也会影响胃癌的预后,但相关研究较少,影响机制尚不明确。*APOH* 也被称为 β 2-糖球蛋白,是一种编码蛋白质的基因,在凝血和抗凝系统中发挥着至关重要的作用。既往研究表明,*APOH* 在肝细胞癌和结直肠癌中的表达高于癌旁组织,是促进肿瘤生长的强效癌蛋白^[27-28]。*APOH* 影响胃癌预后的具体机制尚不明确,但 *APOH* 可以促进肿瘤细胞产生的细胞因子,如 VEGF、血管生成激素(ANGPT1)、*CCL2* 和 *CXCL12* 趋化因子,这些细胞因子募集到肿瘤微环境^[29]。细胞因子激活肥大细胞表面的特异性受体,肥大细胞释放 VEGF-A、VEGF-C、VEGF-F、*CXCL-8*、*MMP-9* 等因子,促进肿瘤血管生成。

本研究也有一定的局限性,本研究严重依赖数据集,存在一定缺陷,需要更多的实验研究来验证进一步的研究;其次,模型中预后基因导致胃癌预后不良的机制是未知的,需要进一步探索。基于上述信息,本研究未来的方向将集中在以下方面:①应用动物模型验证目前的假设;②在其他数据库中筛选更多与血小板相关的基因;③收集胃癌病例和临床资料,对风险评分模型进行验证,提高本研究构建的风险模型的临床实践性。

综上所述,本研究分析了血小板相关差异基因在胃癌中的表达情况及作为影响预后因素的价值,并以此构建了由 6 个差异基因组成的预后风险模型,且外部验证显示有一定的预测性能。研究结果有助于全面理解血小板与胃癌之间的关系,为寻找新的治疗靶点和预后指标提供研究思路。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] 熊黎, 向尹, 刘燕群, 等. 利用 TCGA 数据库构建胃癌铁死亡相关 LncRNA 的预后模型[J]. *川北医学院学报*, 2024, 39(7):870-876.
- [3] BRAY F, LAVERSANNE M, WEIDERPASS E, et al. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide[J]. *Cancer*, 2021, 127(16):3029-3030.
- [4] 吴腾飞, 赵瑾瑾, 林建秀, 等. 胃癌靶向治疗研究进展[J]. *中国临床研究*, 2024, 37(2):165-170.
- [5] 梁路, 唐旭鹏, 张立, 等. 基于多胺代谢相关基因的胃癌分子亚型鉴定和预后模型[J]. *临床与病理杂志*, 2024, 44(6):787-798.
- [6] 莫丽梅, 谢先冬, 吴桐, 等. 胃癌中铜死亡相关预后模型的构建及验证[J]. *右江民族医学院学报*, 2024, 46(5):698-706.
- [7] CHANG J J, WU H, WU J, et al. Constructing a novel mitochondrial-related gene signature for evaluating the tumor immune microenvironment and predicting survival in stomach adenocarcinoma[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1):191.
- [8] HU M S, JIANG M, WANG Y J, et al. Platelet-related gene risk score: a predictor for pancreatic cancer microenvironmental signature, chemosensitivity and prognosis[J]. *Am J Cancer Res*, 2023, 13(12):6113-6124.
- [9] WANG P C, ZHAO W, CAO H L. Development of a platelet-related prognostic model for colorectal cancer[J]. *Front Genet*, 2022, 13:904168.
- [10] ZHAO S Y, GONG H, LIANG W H. Characterization of platelet-related genes and constructing signature combined with immune-related genes for predicting outcomes and immunotherapy response in lung squamous cell carcinoma[J]. *Aging*, 2023, 15(14):6969-6992.
- [11] DENG D S, LI X W, QI T Z, et al. A novel platelet risk score for stratifying the tumor immunophenotypes, treatment responses and prognosis in bladder carcinoma: results from real-world cohorts[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14:1187700.
- [12] ZHANG G H. Platelet-Related molecular subtype to predict prognosis in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatocell Carcinoma*, 2022, 7(9):423-436.
- [13] HOLMES C E, LEVIS J E, SCHNEIDER D J, et al. Platelet phenotype changes associated with breast cancer and its treatment[J]. *Platelets*, 2016, 27(7):703-711.
- [14] 王俊杰, 詹雪冰, 罗倩, 等. 基于 Notch 通路相关基因结肠癌预后模型的构建及验证[J]. *右江民族医学院学报*, 2022, 44(3):373-381.
- [15] 林昕乐, 钱格格, 杨亚雯, 等. 基于铜死亡相关基因构建结肠腺癌临床预后模型并验证[J]. *牡丹江医学院学报*, 2024, 45(3):31-42.
- [16] XU X R, YOUSEF G M, NI H Y. Cancer and platelet crosstalk: opportunities and challenges for aspirin and other antiplatelet agents[J]. *Blood*, 2018, 131(16):1777-1789.
- [17] 胡倩, 易屏. 胃癌分子信号通路及其干预的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2017, 25(7):576-583.
- [18] AKIYAMA T, YASUDA T, UCHIHARA T, et al. Stromal reprogramming through dual PDGFR α/β blockade boosts the efficacy of anti-PD-1 immunotherapy in fibrotic tumors[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(5):753-770.
- [19] LIU Y, LIAO X W, QIN Y Z, et al. Identification of F5 as a prognostic biomarker in patients with gastric cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:9280841.
- [20] HONG Z J, WEN P Z, WANG K, et al. The macrophage-associated prognostic gene ANXA5 promotes immunotherapy resistance in gastric cancer through angiogenesis[J]. *BMC Cancer*, 2024, 24(1):141.
- [21] JING Q G, YUAN C, ZHOU C T, et al. Comprehensive analysis identifies CLEC1B as a potential prognostic biomarker in hepatocellular carcinoma[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1):113.
- [22] YAMAZAKI E, IKEDA K, URATA R, et al. Endothelial CLEC-1b plays a protective role against cancer hematogenous metastasis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 708:149819.
- [23] YANG C, WEI Y, LI W, et al. Prognostic risk signature and comprehensive analyses of endoplasmic reticulum stress-related genes in lung adenocarcinoma[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022:6567916.
- [24] HAN W J, HE P Z. A novel tumor microenvironment-related gene signature with immune features for prognosis of lung squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2023, 149(14):13137-13154.
- [25] ZHUANG X Y, LI M, XU D M, et al. Comprehensive analysis of pain genes in prognosis of kidney renal clear cell carcinoma and tumor immunotherapy: a comprehensive bioinformatic study[J]. *Health Sci Rep*, 2024, 7(2):e1884.
- [26] WANG G F, JIANG X Y. Effect of PRECEDE-PROCEED-model-based health education on the life quality and 5-HTT gene expression of patients with gastric cancer after surgery[J]. *Cell Mol Biol*, 2022, 67(6):242-248.
- [27] MA Y L, ZHANG P, WANG F, et al. An integrated proteomics and metabolomics approach for defining oncofetal biomarkers in the colorectal cancer[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(4):720-730.
- [28] CAO W Q, JIANG B Y, HUANG J M, et al. Straightforward and highly efficient strategy for hepatocellular carcinoma glycoprotein biomarker discovery using a nonglycopeptide-based mass spectrometry pipeline[J]. *Anal Chem*, 2019, 91(19):12435-12443.
- [29] LIU Y L, LI D, CHEN Y, et al. Integrated bioinformatics analysis for conducting a prognostic model and identifying immunotherapeutic targets in gastric cancer[J]. *BMC Bioinformatics*, 2023, 24(1):191-212.

收稿日期:2025-01-27;修回日期:2025-02-23

(本文编辑 覃黎黎)