DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0318
文章编号 1671-8852(2025)11-1422-07

脂质代谢基因表达对子宫内膜癌免疫微环境及预后的影响

赵丽娟 刘晓丽 陈 芳 翁 玲 曾咏平 尚 琦 陈 煌
武汉市第八医院妇产科 湖北 武汉 430012

摘要 目的：探讨脂代谢相关基因在子宫内膜癌发生发展和诊断中的作用，为子宫内膜癌的治疗寻找潜在的治疗靶点并基于脂代谢基因并建立预后模型。方法：从癌症基因组图谱（TCGA）的数据库下载子宫内膜癌患者的临床信息和相应的RNA数据，识别与子宫内膜癌患者预后显著相关的脂质代谢相关基因（LMRGs）。采用LASSO和Cox回归分析与子宫内膜癌患者预后显著相关的LMRGs，并基于此构建患者预后模型，进一步建立由LMRGs和临床变量组成的列线图估计子宫内膜癌患者的生存概率。结果：发现ACOT11、CYP1A2、GDPD5、MOGAT3、OLAH、PIASS4、PIP5K1C、PLPP2和SRD5A1与子宫内膜癌患者的临床预后密切相关。由上述9个LMRGs构建的预测模型能有效区分高低风险患者（$P<0.05$），并预测子宫内膜癌患者的生存概率。结论：LMRGs基因的表达与子宫内膜癌患者的免疫微环境相关，可用于准确预测子宫内膜癌患者的预后。

关键词 子宫内膜癌；脂质代谢相关基因；列线图；免疫微环境；风险模型
中图分类号 R737.6
文献标识码 A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Effect of lipid metabolism genes expression on immunemicro environment and prognosis in endometrial carcinoma

ZHAO Lijuan, LIU Xiaoli, CHEN Fang, WENG Ling, ZENG Yongping, SHANG Qi, CHEN Huang
Department of Obstetrics and Gynecology, The Eighth Hospital of Wuhan, Wuhan 430012, Hubei, China

Abstract

Objective: To identify the lipid metabolism-related genes (LMRGs) in endometrial cancer, explore the role of lipid metabolism in the development and diagnosis of endometrial cancer, find potential therapeutic targets for endometrial cancer treatment, and establish a prognosis model. **Methods:** Clinical information and corresponding RNA data of endometrial cancer patients were downloaded from the Cancer Genome Atlas (TCGA) database. Subsequently, LMRGs were identified using LASSO and Cox regression analysis to determine those significantly associated with patient prognosis. Based on these analyses, a model was developed to predict patient prognosis. Additionally, a nomogram incorporating risk models and clinical variables was constructed to estimate the survival probability in endometrial cancer patients. **Results:** Nine LMRGs, ACOT11, CYP1A2, GDPD5, MOGAT3, OLAH, PIASS4, PIP5K1C, PLPP2, and SRD5A1 were found to be closely associated with the clinical prognosis of endometrial cancer patients. The prediction model constructed by the

课题来源：武汉市第八医院科研项目资助（编号：YX24Q02;YX24Y02）
作者简介：赵丽娟，女，1978—，副主任医师，主要从事妇科肿瘤研究，E-mail：1036250186@qq.com
通信作者：陈煌，男，1993—，医学硕士，主治医师，主要从事妇科肿瘤、肿瘤免疫等相关研究，E-mail:18120564585@163.com

above 9 LMRGs can effectively distinguish high-risk patients from low-risk patients ($P<0.05$), and predict the survival probability of endometrial cancer patients. **Conclusion:** The expression levels of LMRGs are associated with the immune microenvironment in endometrial cancer patients and can be utilized to accurately predict their prognosis.

Key Words　Endometrial Cancer; Lipid Metabolism-Related Genes; Nomogram; Immune Microenvironment; Risk Model

子宫内膜癌是全球最常见的妇科恶性肿瘤之一，其发病率呈逐年上升趋势，发病年龄却逐年下降[1]。尽管约85%的女性在诊断后能生存5年，但13%～25%的晚期患者会出现复发和转移[2]。根据国际妇产科联合会(FIGO)的分期系统，Ⅰ期和Ⅱ期子宫内膜癌患者的5年生存率分别为80%～90%和70%～80%，而Ⅲ期和Ⅳ期患者的5年生存率为20%～60%[3]。目前的分类系统无法准确预测子宫内膜癌患者的生存结局[4]，缺乏有效预测子宫内膜癌预后的生物标志物，因此，迫切需要开发潜在的预后标志物和治疗靶点以改善患者的预后。

迄今研究[5]表明，脂质代谢基因在癌变、肿瘤发展和治疗中发挥着至关重要的作用。SU等[6]研究表明，肿瘤相关巨噬细胞的启动和发育需要增加脂质代谢。此外，脂质代谢相关基因(lipid metabolism-related genes，LMRGs)也具有促进脂质代谢的潜力，影响多种癌症的预后，包括卵巢癌[7]。肿瘤免疫微环境(tumor immune microenvironment，TIME)阐述了肿瘤微环境的免疫状态，对于肿瘤的发生和发展至关重要[8]。免疫细胞通过分泌不同类型的生物因子来改变周围的微环境来参与肿瘤细胞的重塑，从而使周围的细胞能够控制肿瘤的生存和进展[9]。因此，TIME被认为是癌症形成和生长的关键组成部分，且与子宫内膜癌的发生密切相关[3]。研究子宫内膜癌的TIME可以帮助判断肿瘤细胞的免疫状态，有助于判断子宫内膜癌的预后。本研究旨在分析与子宫内膜癌预后相关的潜在脂质代谢相关基因，探讨子宫内膜癌与免疫侵袭的相关性，并预测子宫内膜癌患者的预后。

1　资料与方法

1.1　数据采集与处理　TCGA-UCEC数据集(https://portal.gdc.cancer.gov/)包括548个癌症样本和36个正常组织样本的RNA-seq数据和相关临床特征。根据以下标准对原始数据进行预处理：(1)如果超过50%的样本中FPKM值(每千碱基的片段数)为零，则排除该基因；(2)排除50%以上样本中表达值缺失的基因；(3)排除没有相关临床信息的样本；(4)排除正常组织样本。脂质代谢相关基因从分子生物学数据库(http://software.broadinstitute.org/gsea/index.jsp)下载。由于数据是公开的，因此无需获得当地伦理委员会的批准。此外本研究遵守TCGA数据的访问和使用准则，符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》的相关要求。

1.2　分子亚群识别和TIME评估　首先用单变量Cox回归分析发现了173个脂质代谢基因与子宫内膜癌预后相关，利用“ConsensusClusterPlus”R包对这173个基因的表达矩阵进行共识聚类。使用表达数据计算肿瘤组织中的基质细胞和免疫细胞，使用ESTATE方法用于量化基质评分、免疫评分和肿瘤纯度[10]。CIBERSORT方法确定每位子宫内膜癌患者22种免疫细胞的百分比[11]。微环境细胞群计数(MCP-counter)，评估不同组织中8种免疫细胞类型和2种基质细胞群的绝对丰度[12]。ssGSEA分析来自免疫细胞的28个基因集的表达水平，以确定这些细胞浸润组织的程度[13]。

1.3　风险模型构建和验证　子宫内膜癌数据集按照2∶1的比例随机分成训练集和测试集。使用训练集生成预后模型，并在测试集和整个集合中验证模型的准确性。用单因素Cox回归分析确定与预后相关的LMRGs($P<0.05$)。此外，还通过对获得的预后相关LMRGs进行Lasso-Cox回归算法分析(使用10次交叉验证估计的惩罚参数)，确定最佳预后LMRGs，并建立风险模型。并计算每个子宫内膜癌患者的风险评分，公式为：$risk\ score=\sum i=inCoef(i)\times Expr(i)$。式中的$Coef(i)$和$Expr(i)$分别表示每个lncRNA的多重Cox回归分析的回归系数和每个lncRNA的标准化表达水平。中位数被用作分界点，将子宫内膜癌的样本分类为低风险组或高风险组。使用Kaplan-Meier(K-M)曲线和时间依赖性ROC曲线评估预后模型的诊断

价值,并应用一致性指数(C-index)来衡量模型的准确性。

1.4 统计学分析 在本研究中,均值($\bar{x}$)和标准差(s)或中位数用于描述连续变量,而频率(例)和百分比(%)用于描述分类变量。使用方差分析、卡方检验和t检验检查变量差异;对数秩检验用于比较高风险组和低风险组的总体生存(overall survival, OS)率;单变量和Cox回归计算风险比(HR)及其95%置信区间(CI)。使用R软件(4.1.3版本)进行统计分析。所有分析的统计检验都是双向的,以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基于LMRGs的两种分子亚型鉴定 利用训练集中的单变量Cox回归分析,应用共识聚类的方法,根据筛选到的173个预后基因对患者进行分层(图1A~1C),表明K=2对于聚类稳定性是最优的。C1亚型占297例,C2亚型占242例。使用热图显示了两种亚型中LMRGs的表达水平(图1D),两种亚型之间基因表达水平存在显著差异。此外,与C2亚型个体相比,C1亚型个体的总体生存率更高(P=2.278×10^{-8},图1E),表明LMRGs能将子宫内膜癌患者区分为两个独立的分子亚组,总体生存率显著不同。

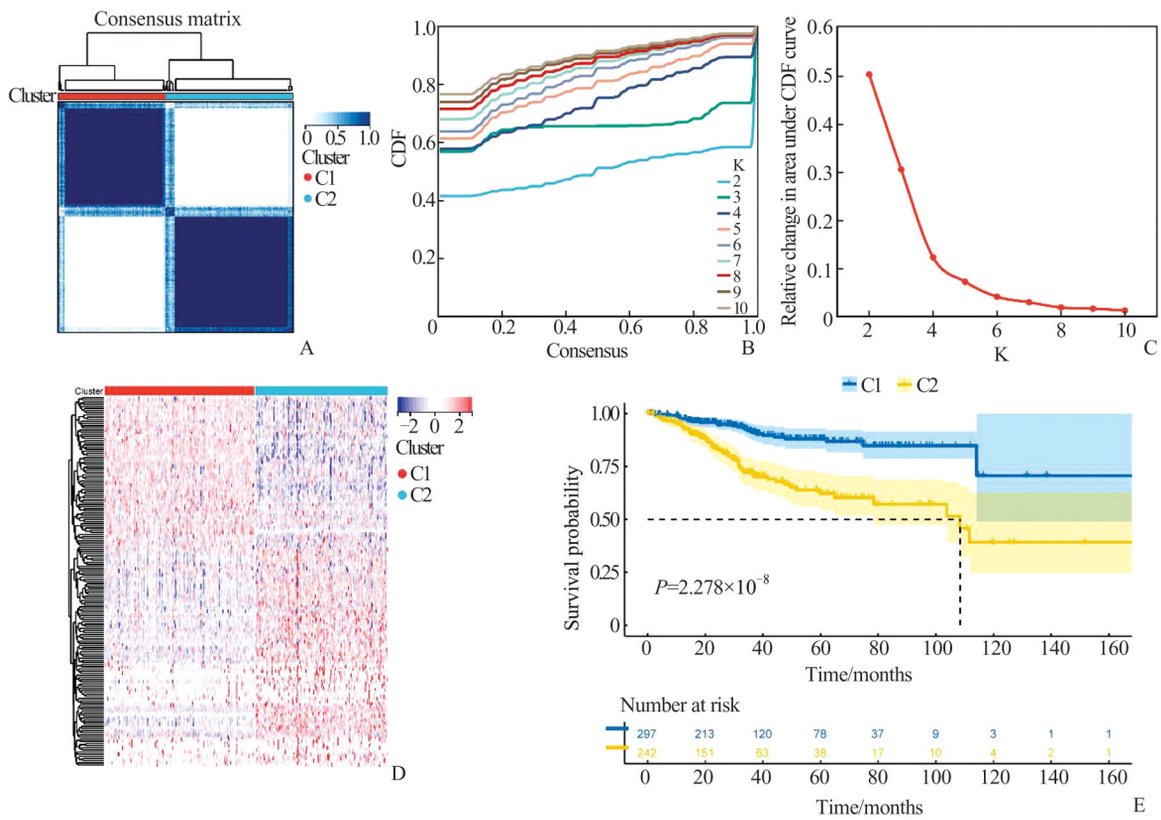


图1 共识聚类分组

A~C. K=2被证明是共识聚类的最佳值;D. 热图可视化了两个亚组中参与脂质代谢的基因的表达;E. C1、C2组患者的生存曲线。

2.2 两种分子亚型的患者表现出不同TIME和免疫状态 通过免疫学分析评估了两种分子亚型免疫反应的差异。如图2A、2B所示,与C2亚型相比,C1亚型子宫内膜癌患者的免疫评分(P<0.001)、基质评分(P<0.01)和估计评分(P<0.001)显著较高,但肿瘤纯度较低(P<0.001)。此外,MCP-count数据表明,C1亚型的肿瘤免疫浸润比C2亚型更明显,包括CD8$^+$ T细胞、细胞毒性淋巴细胞、NK细胞、髓系树突状细胞、中性粒细胞、内皮细胞和成纤维细胞(图2C)。CIBERSORT结果表明,C2亚型中激活的M1巨噬细胞、M2巨噬细胞和树突状细胞明显多于C1亚型(图2D)。ssGSEA算法结果显示,C1亚型和C2亚型之间的免疫状况存在显著差异且C2亚型的免疫状态相对较低;24种细胞类型中的大多数在C1亚型比在C2亚型中更为普遍(图2E),表明两种分子亚型在TIME和免疫状

态方面存在显著差异。根据三种不同的方法同时进行分析，推测 C1 亚型免疫治疗的效果更好。图 2F 描绘了两种亚型的不同免疫细胞的分布热图。

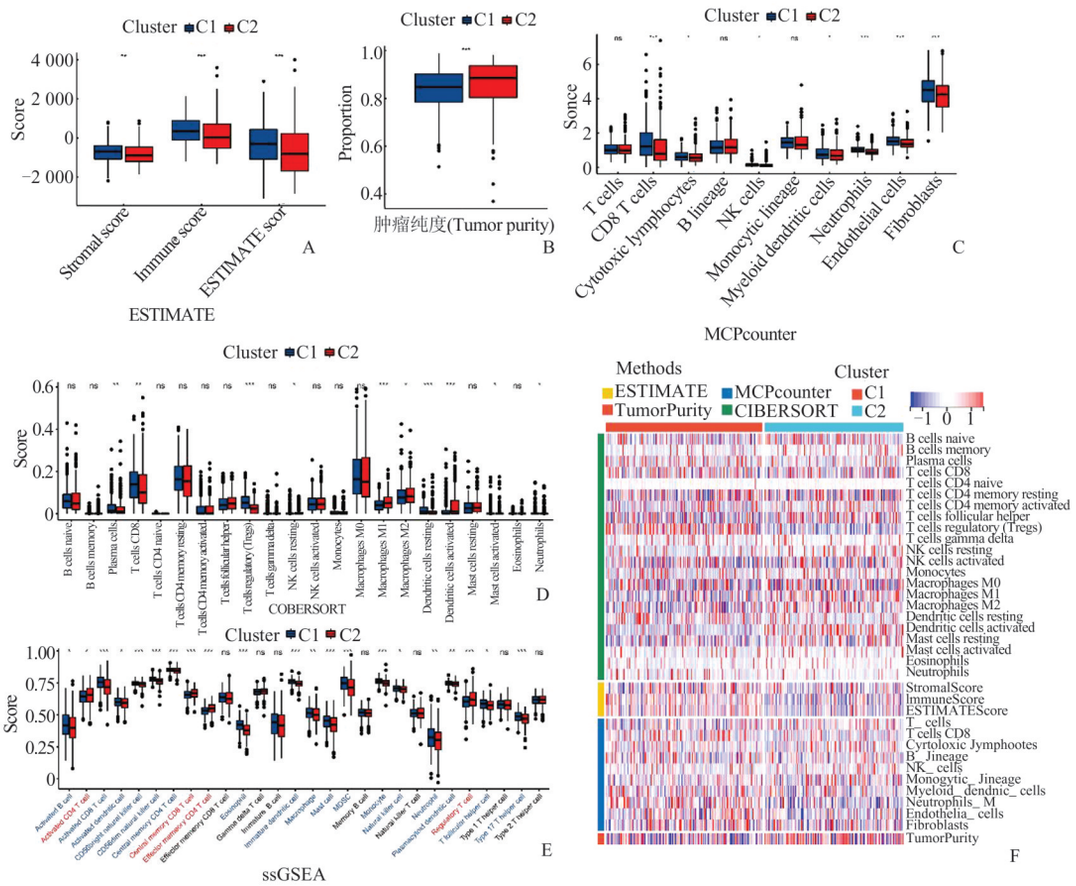


图 2　比较 C1 组和 C2 组的免疫学特性

估计评分（A）、肿瘤纯度（B）和 MCP 计数器免疫评分（C）、免疫细胞比例（D）、两个簇之间的免疫细胞表达（E）、比较分子亚型的三种免疫学评级的热图（F）。ns：无统计学意义，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$。

2.3　基于 LMRGs 的风险模型的开发与验证　训练队集（$n=359$）和测试集（$n=180$）的临床特征包括年龄、体质量指数（BMI）、组织学类型、肿瘤分期、肿瘤分级、绝经状态、腹水细胞学检查和生存状态。在训练队列中使用 LASSO-Cox 回归分析减少了基因数量，使用 10 倍交叉验证来确定最佳模型。lambda 值为 0.064 686 006 427 479 3，9 个基因被纳入最终模型，公式为：risk score=0.009 426 409 319 044 23×ACOT11+0.050 432 583 002 876 6×CYP1A2+0.038 940 352 842 095 6×GDPD5+0.015 271 740 579 025 8×MOGAT3+0.108 665 321 885 266×OLAH−0.383 128 628 508 224×PIAS4−0.116 079 225 223 333×PIP5K1C−0.001 255 436 966 451 66×PLPP2+0.436 784 485 954 34×SRD5A1。计算训练集中每位患者的风险评分，风险模型准确地将子宫内膜癌患者分为高风险和低风险类别（图 3A～3B），且高风险组和低风险组间筛选到的 9 个基因存在显著差异（图 3C）。中位风险评分得出的 K-M 曲线表明，两组的生存概率差异有统计学意义（$P<0.001$），具有高风险评分的患者的 OS 明显较差。此外，该模型预测患者 1 年、3 年和 5 年生存概率的曲线下面积（AUC）分别为 0.670、0.713、0.750（图 3E）。

2.4　列线图构建和验证　单变量 Cox 回归分析将风险评分、年龄、肿瘤分级、肿瘤分期和组织学类型确定为 OS 风险变量；多变量 Cox 回归分析表明风险评分、年龄、BMI、肿瘤分级和分期是 OS 的独立危险因素。森林图用于展示临床特征和风险评分，如图 4A 所示。如图 4B 所示，构建了一个 C 指数值为 0.775（95%CI=0.712～0.838）的列线图模型，

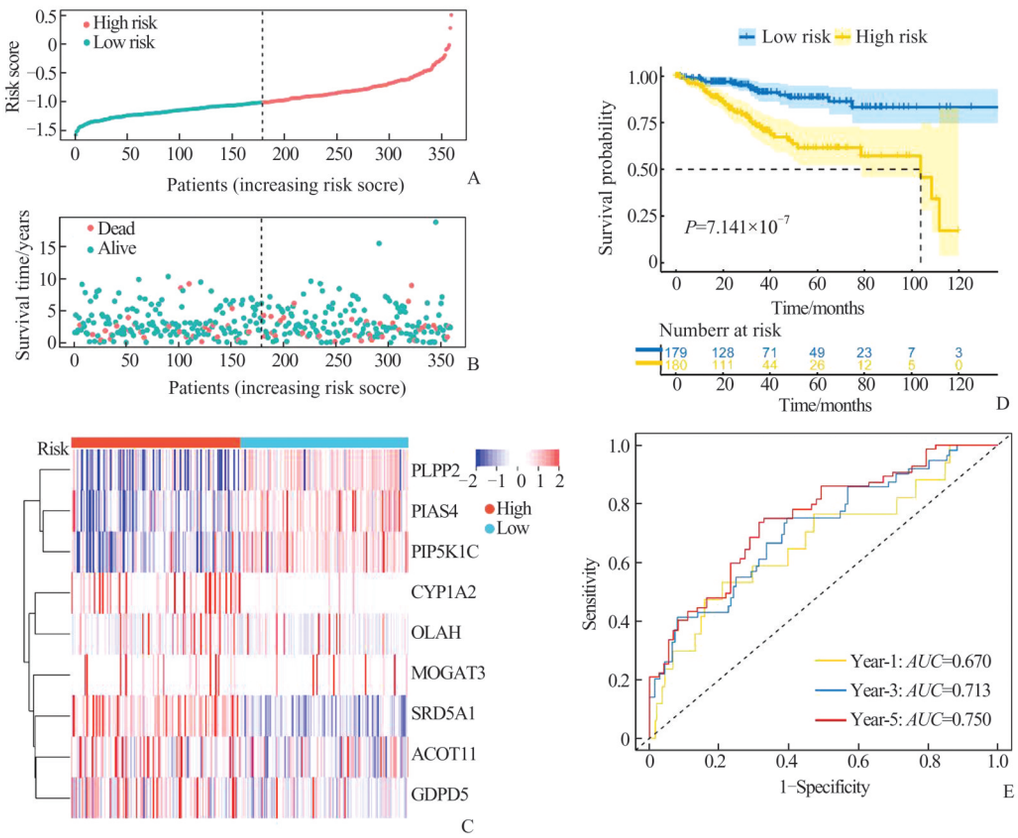


图3 评估训练队列风险模型

A～C. 训练队列中9个基因的风险评分、总体生存率、生存状态和表达热图的分布；D. 训练队列的K-M曲线。风险模型训练队列1年、3年和5年生存率的ROC曲线。

其中包括所有临床变量和风险评级。校准曲线表明列线图预测的1年、3年和5年生存率与其实际值相似(图4C)。为进一步验证列线图的准确性，利用ROC曲线来评估列线图对每位患者的预测准确性，结果表明列线图模型的1年、3年和5年*AUC*分别为0.772、0.787和0.825(图4D)。

3 讨论

在过去的20年里，子宫内膜癌的死亡率翻了一番。尽管早期子宫内膜癌患者的5年生存率超过85%，但其中约13%～25%的患者出现了复发和转移[2]。因此，仍需要可靠的预后指标来协助临床医生进行更精确的临床分类。近年来，基于数据库的生物信息学技术被用来寻找具有诊断潜力的生物标志物。然而，早期研究[14]主要集中在遗传变量或临床因素上，而这两者对子宫内膜癌的预后都有显著影响。

开发有效的预后模型，并根据患者的风险评分对其进行分类以提供合适的靶向治疗，具有重要的临床意义。有研究[15]表明，脂质代谢基因的表达量与骨肉瘤患者的免疫微环境相关，可用于正确预测骨肉瘤的预后。虽然之前的研究[16]已经建立了基于肿瘤免疫微环境和子宫内膜癌能量代谢的风险模型。但与早期的研究相比，本研究表现出明显的优势。基于筛选出的脂质代谢基因，使用共识聚类确定了子宫内膜癌患者预后和免疫状态显著不同的两个分子亚组。此外，基于聚类数据，阐明了脂质代谢对预后和肿瘤免疫微环境的影响。

近年来，肿瘤脂质代谢异常受到越来越多的关注[17]，并且针对异常脂质代谢途径已成为一种可行的抗癌治疗方法，例如基于羟基化脂质的抗癌药物已广泛用于临床肿瘤治疗[18]。本研究使用TCGA数据库中的公共基因表达数据，将子宫内膜癌患者根据与脂质代谢和预后相关的基因表达数据分为两个分子亚组。结果发现，这两个亚型的预后和免疫状态存在显著差异，同时构建了一个由ACOT11、CYP1A2、GDPD5、MOGAT3、OLAH、PIAS4、PIP5K2C、PLPP2和SRD5A1组成的基因风险模型，该模型在训练和验证队列中准确预测了

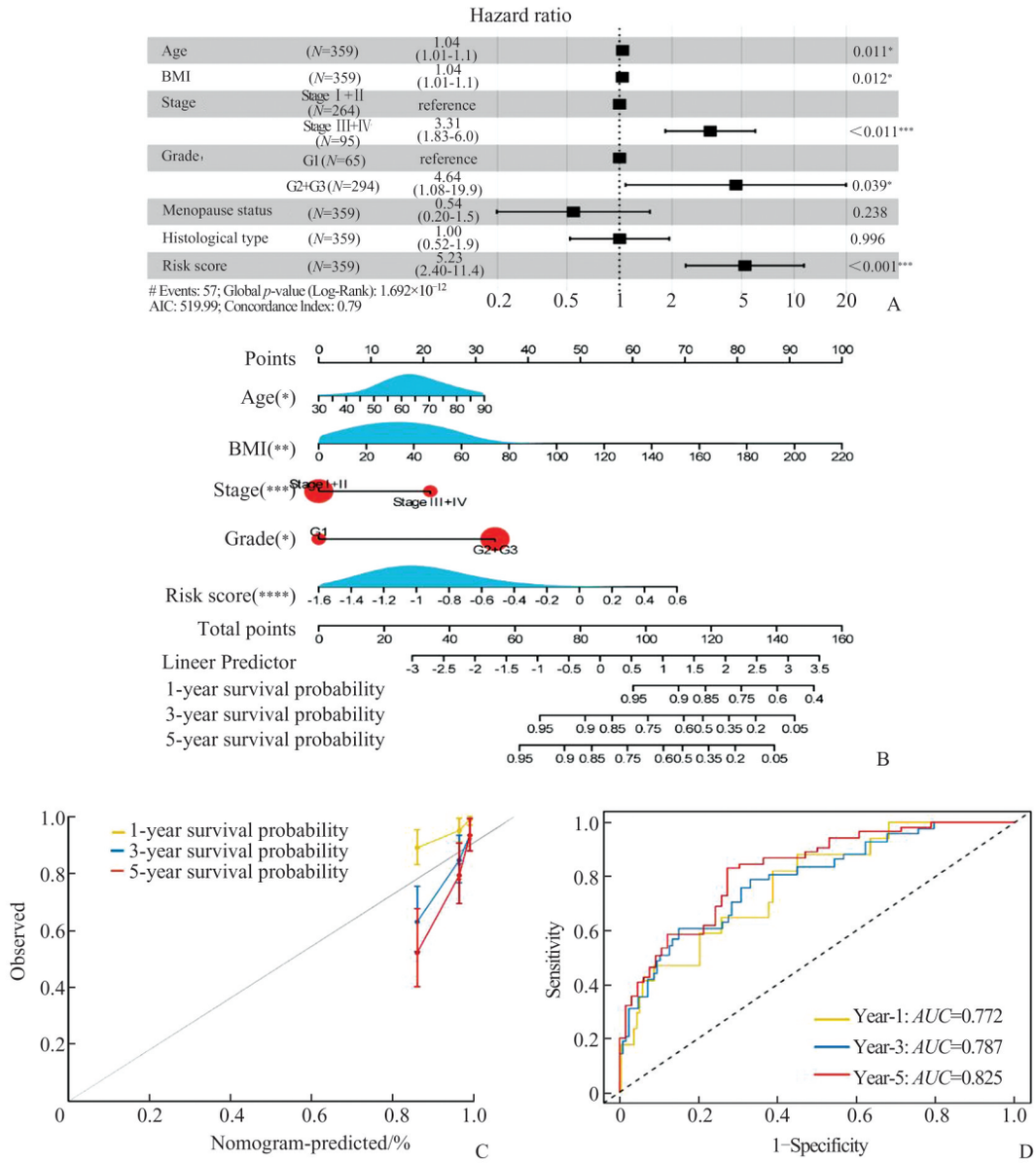


图 4　建立生存预测列线图

A. 临床与病理参数（包括风险评分）之间的联系的多元 COX 回归分析；B. EC 患者的 OS 预测列线图；C. 列线图和理想模型中 1 年、3 年和 5 年生存率的校准曲线；D. 1 年、3 年和 5 年总生存时间的 ROC 曲线。$^{*}P<0.05$；$^{**}P<0.01$；$^{***}P<0.001$。

子宫内膜癌患者的预后。此外，还绘制了生存预后的列线图，能够精准预测子宫内膜癌患者的预后。

免疫细胞能够刺激代谢过程，并产生多种代谢物以提供所需的能量，免疫系统中的一部分免疫细胞在代谢途径中活跃[19]。本研究的数据显示，免疫评分、基质评分和估计评分与子宫内膜癌患者的脂质代谢相关风险呈负相关，这表明免疫细胞的丰度与低风险患者的良好预后相关。已经证明，免疫细胞浸润最低的转移病灶会形成最差的免疫环境，这有利于肿瘤免疫逃避[20]。与之前的研究结果一致，免疫细胞浸润较多的低风险组预后较好。高水平的 $CD8^{+}$ T 淋巴细胞被证明是子宫内膜癌患者生存的独立有利的预测因子[21]。此外，本研究的结果表明，免疫浸润较高的患者生存期较长，这表明肿瘤免疫微环境可能影响子宫内膜癌患者的最终临床结局。然而，需要进一步的研究来阐明导致这些免疫微环境的过程。最后，本研究构建了一个由 9 个基因特征组成的预后模型，可用于预测 1 年、3 年和 5 年的子宫内膜癌患者生存率，并且在训练集和验证集中具有相当高的 AUC。

尽管本研究取得了一些结果，但仍然存在不足。本研究的结果源于生物信息学分析，需要进一

步的前瞻性研究来验证LMRGs在子宫内膜癌中的预测效用。

本研究的聚类分析揭示了基于子宫内膜癌中的LMRGs的两个分子亚组。免疫学和功能研究表明,脂质代谢的紊乱可能影响免疫系统,从而导致不良的预后。这些发现可能为新型靶向药物的开发提供新的理念。作为研究的一部分,基于9个脂质代谢基因和其他临床因素创建了一个子宫内膜癌预后的预测模型,该模型可以有效地评估患者的生存概率。这一模型可以作为临床工具,指导制定子宫内膜癌患者的精准治疗方案。

参考文献

[1] LI X C, YANG X, FAN Y, et al. A ten-gene methylation signature as a novel biomarker for improving prediction of prognosis and indicating gene targets in endometrial cancer[J]. Genomics, 2021, 113(4): 2032-2044.

[2] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2019, 69(1): 7-34.

[3] FAN Y, LI X C, TIAN L, et al. Identification of a metabolism-related signature for the prediction of survival in endometrial cancer patients[J]. Front Oncol, 2021, 11: 630905.

[4] TALHOUK A, MCCONECHY M K, LEUNG S, et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer[J]. Cancer, 2017, 123(5): 802-813.

[5] CAO Y H. Adipocyte and lipid metabolism in cancer drug resistance[J]. J Clin Invest, 2019, 129(8): 3006-3017.

[6] SU P, WANG Q, BI E G, et al. Enhanced lipid accumulation and metabolism are required for the differentiation and activation of tumor-associated macrophages[J]. Cancer Res, 2020, 80(7): 1438-1450.

[7] ZHENG M J, MULLIKIN H, HESTER A, et al. Development and validation of a novel 11-gene prognostic model for serous ovarian carcinomas based on lipid metabolism expression profile[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(23): 9169.

[8] BINNEWIES M, ROBERTS E W, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. Nat Med, 2018, 24(5): 541-550.

[9] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. Cancer Res, 2019, 79(18): 4557-4566.

[10] FENG H M, ZHAO Y, YAN W J, et al. Identification of signature genes and characterizations of tumor immune microenvironment and tumor purity in lung adenocarcinoma based on machine learning[J]. Front Med, 2022, 9: 843749.

[11] ZHONG J T, QIN Y, YU P, et al. The landscape of the tumor-infiltrating immune cell and prognostic nomogram in colorectal cancer[J]. Front Genet, 2022, 13: 891270.

[12] BECHT E, GIRALDO N A, LACROIX L, et al. Erratum to: Estimating the population abundance of tissue-infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression[J]. Genome Biol, 2016, 17(1):249.

[13] XUE H Y, XIAO Z Y, ZHAO X J, et al. A comprehensive analysis of immune features and construction of an immune gene diagnostic model for sepsis[J]. BMC Genomics, 2023, 24(1): 794.

[14] WANG Y Z, REN F, CHEN P, et al. Identification of a six-gene signature with prognostic value for patients with endometrial carcinoma[J]. Cancer Med, 2018, 7(11): 5632-5642.

[15] QIAN H, LEI T, HU Y H, et al. Expression of lipid-metabolism genes is correlated with immune microenvironment and predicts prognosis in osteosarcoma[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 673827.

[16] JIANG P P, SUN W, SHEN N M, et al. Identification of a metabolism-related gene expression prognostic model in endometrial carcinoma patients[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 864.

[17] 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.

[18] WAHEED I, ALI A, TABASSUM H, et al. Lipid-based nanoparticles as drug delivery carriers for cancer therapy[J]. Front Oncol, 2024, 14: 1296091.

[19] ZALPOOR H, AZIZIYAN F, LIAGHAT M, et al. The roles of metabolic profiles and intracellular signaling pathways of tumor microenvironment cells in angiogenesis of solid tumors[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 186.

[20] YANG W H, LIU S M, MAO M Y, et al. T-cell infiltration and its regulatory mechanisms in cancers: Insights at single-cell resolution[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 38.

[21] QU C H, YAN X, WEI Y J, et al. Establishment and validation of a novel $CD8^+$ T cell-associated prognostic signature for predicting clinical outcomes and immunotherapy response in hepatocellular carcinoma *via* integrating single-cell RNA-seq and bulk RNA-seq[J]. Discov Oncol, 2024, 15(1): 235.

(2024-04-28收稿)
编辑 沈建国