DOI: 10.14188/j.1671-8852.2024.0702　　**文章编号** 1671-8852(2025)12-1572-11

基于浸润自然杀伤细胞及EB病毒相关的特征基因构建胃癌预后模型

卓广政[1]　毛　哲[2]　黄　晶[2]　江春韵[2]　刘子怡[2]　韦妍婷[2]　潘运宝[1]
[1]武汉大学中南医院检验科　湖北　武汉　430071；
[2]武汉大学第二临床学院　湖北　武汉　430071

摘要　目的：分析EB病毒（EBV）相关胃癌（EBVaGC）的免疫微环境并识别关键预后标志物，为了解与EBVaGC预后相关的分子靶点提供见解。方法：利用GEO数据库中的胃癌单细胞RNA测序数据、转录组测序数据及临床信息，结合差异分析、ssGSEA免疫浸润分析、单因素Cox回归分析，筛选与自然杀伤（NK）细胞和EBV相关的胃癌预后特征基因。通过Lasso回归构建风险预后模型，使用Kaplan-Meier生存曲线评估模型。使用GSEA富集分析、卡方检验、肿瘤突变负荷分析等方法检验高风险和低风险患者组之间的生物学差异，识别了不同风险和EBV状态亚组中免疫细胞浸润的特定模式、生存差异和通路富集情况。结果：识别了91个与自然杀伤（NK）细胞和EBV相关的胃癌预后特征基因。基于此构建了包含10个关键基因的预后风险模型并计算了风险评分。该模型的风险评分被证实为预后的独立预测因子。对患者进行风险分层后发现，高风险组生存期显著短于低风险组（$P<0.001$）。低风险组样本中免疫检查点抑制剂（ICIs）治疗的关键靶点基因表达水平显著高于高风险组，预示着低风险组可能更能从免疫治疗中获益。结论：本研究基于免疫微环境中NK细胞浸润及EBV感染相关特征基因成功构建了胃癌的预后风险模型。该模型不仅能有效评估胃癌患者的生存预后，还能为免疫治疗提供参考。

关键词　EB病毒；胃癌；免疫微环境；预后模型；单细胞测序
中图分类号　R735.2
文献标识码　A
开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Construction of a prognostic model for gastric cancer based on infiltrated natural killer cells and EB virus-associated signature genes

ZHUO Guangzheng[1], MAO Zhe[2], HUANG Jing[2], JIANG Chunyun[2], LIU Ziyi[2], WEI Yanting[2], PAN Yunbao[1]
[1]Department of Laboratory Medicine, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China;
[2]The Second School of Clinical Medicine, Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, China

Abstract

Objective: To analyze the immune microenvironment of Epstein-Barr (EB) virus-associated gastric cancer (EBVaGC) and identify key prognostic biomarkers, providing insights into molecular targets related to EBVaGC prognosis. **Methods:** Single-cell RNA sequencing, transcriptome sequencing, and clinical information from gastric cancer datasets in the GEO database were utilized. Combining differential expression analysis, single-sample gene set enrichment analysis (ssGSEA) of

课题来源：湖北省公共卫生青年拔尖人才项目（编号：WSJKRC2022013）
作者简介：卓广政，男，2000—，医学硕士生，主要从事肿瘤标志物相关研究，E-mail:2022203030043@whu.edu.com
通信作者：潘运宝，男，1985—，医学博士，主任技师，副研究员，博士生导师，主要从事肿瘤标志物筛查与功能研究，E-mail:panyunbao@qq.com

immune infiltration, and univariate Cox regression analysis, prognostic feature genes related to natural killer (NK) cells and EBVaGC were screened. A prognostic risk model was constructed using Lasso regression, and the model was evaluated with Kaplan-Meier survival curves. Biological differences between high-risk and low-risk patient groups were examined using methods such as GSEA enrichment analysis, chi-square tests, and tumor mutation burden analysis. Specific patterns of immune cell infiltration, survival differences, and pathway enrichment were identified across different risk and EB virus status subgroups. **Results:** A total of 91 prognostic feature genes associated with NK cells and EBVaGC were identified. Based on these genes, a prognostic risk model was constructed, consisting of 10 key genes, and a risk score was calculated. The risk score was confirmed as an independent prognostic factor. Risk stratification revealed that patients in the high-risk group had significantly shorter survival times than those in the low-risk group ($P<0.001$). Key target genes for immune checkpoint inhibitor (ICI) therapy were expressed at significantly higher levels in the low-risk group, suggesting that those patients may benefit more from immunotherapy. **Conclusion:** This study successfully constructed a prognostic risk model for gastric cancer based on EB virus-related feature genes and NK cell-related feature genes within the immune microenvironment. The model not only effectively evaluates the survival prognosis of gastric cancer patients but also serves as a reference for immunotherapy.

Key Words　Epstein-Barr Virus; Gastric Cancer; Immune Microenvironment; Prognostic Model; Single-Cell Sequencing

胃癌(gastric cancer,GC)作为全球三大恶性肿瘤之一,对人类健康构成了重大威胁[1]。在胃癌的多种病理亚型中,EB病毒(epstein-barr virus,EBV)相关胃癌(Epstein-Barr virus-associated gastric cancer,EBVaGC)因其独特的病因学特征而备受关注[2]。尽管EBV与胃癌之间的关联已经确立,但EBV如何促进胃癌发生的确切机制仍不清晰。EBVaGC表现出独特的基因组和表观基因组特征,如DNA超甲基化和体细胞基因组的变异[3]。

自然杀伤(natural killer cells,NK cells)细胞作为先天免疫系统的核心成分,在EBV感染的早期通过清除感染的B细胞并释放细胞因子(如IFN-α、IFN-β和IL-12)增强抗原特异性T细胞反应,从而控制原发性EBV感染[4]。同时,NK细胞通过释放细胞毒性分子(如穿孔素和颗粒酶B)直接裂解靶标,并分泌大量IFN-γ,增强抗肿瘤活性[5]。肿瘤浸润的NK细胞通常与更好的预后结果相关,但免疫抑制的肿瘤微环境(tumor microenvironment,TME)可能会损害其功能。此外,NK细胞可能表达抑制性免疫检查点受体来防御EBV感染[6]。

然而,EBV通过编码病毒产物塑造有利于其生存的TME,并与免疫细胞密切相互作用。肿瘤微环境不仅有助于EBV的感染,还能通过改变细胞因子、传递细胞组分以及释放胞外囊泡等方式促进免疫逃逸[7]。不同类型的EBV相关肿瘤在潜伏期表现出不同的免疫逃逸模式。例如,尽管EBV阳性肿瘤中NK细胞通常高度浸润,但其功能可能在潜伏期受到抑制[8]。EBV编码的LMP1通过诱导抗凋亡蛋白如Survivin和Bcl2的表达,保护细胞免受NK细胞引发的凋亡[9-10]。此外,LMP2A和LMP2B通过抑制干扰素信号通路,进一步削弱NK细胞的抗病毒活性[11]。EBV编码的miRNA,如miRNA-BART,通过减少IL-12的释放进一步损害NK细胞的细胞毒性作用,从而促进EBV阳性恶性肿瘤的免疫逃逸[12]。

因此,为了更好评估胃癌患者的预后情况,本研究通过分析胃癌免疫微环境中NK细胞特征基因与EBV相关基因,构建基于这些基因的预后风险模型,从而预测患者在不同时间点的生存率,为临床提供更精准的预后信息,并推动胃癌的精准诊疗。

1　材料与方法

1.1　数据收集以及处理　从癌症基因组图谱(TCGA)数据库(https://www.cancer.gov/ccg/research/genome-sequencing/tcga)获取了407个胃癌样本的原始RNA测序(RNA-seq)数据。此外,从基因表达综合数据库(GEO)数据库(https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/)获取了GSE51575和GSE84437数据集的RNA-seq转录组剖面和临床数据。其中GSE51575数据集包括26个胃癌样本和

26个相邻非癌组织样本,其中包含了12例EBV阳性及14例EBV阴性的胃癌样本,GSE84437数据集包括433个胃癌样本以及临床信息(附表S1,手机扫描本文OSID二维码可见)。此外,从GEO数据库获取了5个胃癌单细胞RNA测序(scRNA-seq)数据,来自GSE163558,GSE168537和GSE184198三个数据集。使用R中的Seurat包(版本4.2.2)进行单细胞数据处理。本研究合并了Seurat对象,并使用FindIntegrationAnchors函数来消除多个样本之间的批次效应,使用典型相关分析(CCA)进行数据集整合。使用NormalizeData函数和"LogNormalize"方法进行归一化处理。使用FindVariableGenes函数和"vst"方法识别可变基因。随后,使用ScaleData函数进行数据整合和缩放。在可变基因上执行主成分分析(PCA),并使用jackStraw函数进行可视化。使用FindNeighbors和FindClusters函数执行单细胞聚类,应用Louvain算法在0.5分辨率下进行。使用RunUMAP函数实现降维。

1.2 免疫细胞浸润水平评估 采用单样本基因集富集分析(ssGSEA)算法来估算GSE51575数据集中的免疫细胞浸润水平。比较胃癌和正常胃组织之间以及EBV阳性和EBV阴性胃癌之间的免疫细胞浸润水平。ssGSEA包括了与各种免疫细胞类型、角色、通路和检查点相关的29个免疫基因集,以识别影响肿瘤发展和EBV感染的免疫细胞类型。

1.3 NK细胞和EBV关联基因筛选 在单细胞数据集中,使用Seurat包中的FindAllMarkers函数,以adj *P*val Filter值<0.05和$|\log_2(\text{fold change, FC})|>1$作为阈值,识别NK细胞与其他细胞类型之间的差异表达基因(differentially expressed genes,DEGs)。然后使用limma包分析GSE51575数据集,获得了与EBV感染相关的DEGs。两个DEGs取交集获得了NK细胞和EBV关联的DEGs。对于上述获得的这些基因,使用DAVID官网(https://davidbioinformatics.nih.gov/)进行基因本体论(GO)和京都基因和基因组百科全书(KEGG)分析,使用STRING数据库(https://cn.string-db.org/)分析DEGs之间的蛋白质-蛋白质相互作用(protein-protein interaction network,PPI)网络,并在DEGs集中识别核心基因(最低要求相互作用分数=0.5)。根据GSE84437数据集中每位胃癌患者的临床信息和表达谱,通过使用R Survival软件包进行Cox回归分析,获得与患者生存率显著相关$P<0.05$的基因。

1.4 风险模型构建 使用Lasso回归在GSE84437数据集的基因表达谱和生存数据上构建预后风险模型。根据模型评分将患者分为高风险和低风险组。每组生成Kaplan-Meier生存曲线并使用log-rank检验评估生存差异。

1.5 风险模型验证 验证队列包括来自TCGA数据集的407名胃癌患者。根据训练队列中得出的预后风险评分公式,将患者分为高风险和低风险组,并分析预后差异。

1.6 不同风险组患者临床信息、免疫微环境和检查点分析 采用风险评分算法评估不同风险组之间在年龄、性别、T、N分类和EBV感染状态方面的统计差异。然后,对预后模型相关基因进行基因突变分析以评估突变模式,并识别不同风险人群中突变频率最高的基因。使用ssGSEA算法分析患者风险组间的免疫浸润水平。最后,使用文献中获得的79个免疫检查点基因的数据评估免疫检查点基因与模型风险之间的关系。

1.7 基因集变异分析和蛋白质相互作用分析 基因集变异分析(GSVA)是一种非参数和无监督算法。本研究使用"GSVA"包来估计表达式数据的核密度(用于估计概率论中的未知密度函数,这是非参数检验方法之一)。从MSigDB数据库下载"c2.cp.kegg.Hs.symbols"基因集用于GSVA。随后,本研究根据核密度估计的结果对样品的表达水平进行了排序,并计算每个基因集的秩统计量,类似于K-S检验,最终得到富集评分。校正后的富集评分值(normalize enrichment score,NSE)考虑了基因集个数,用于评估富集程度。

1.8 统计学方法 所有数据分析均在R语言环境下进行。对于非正态性分布的数据,使用Wilcoxon检验来比较两组间的差异。双侧$P<0.05$被认定为差异有统计意义。

2 结果

2.1 胃癌免疫微环境分析 本研究从GSE51575数据集中获取了26名胃癌患者及其相邻非癌组织的相关临床信息和基因表达数据。免疫浸润分析显示,与正常组织相比,胃癌组织中NK细胞的丰度更低(图1A)。与EBV阴性组织相比,EBV阳性胃癌组织显示出更多的总NK细胞和CD56bright NK细胞(图1B、1C)。此外,本研究在GSE84437数据集中进行了ssGSEA免疫浸润分析,然后根据该数据集中CD56bright NK细胞比例的中位数,将其分为CD56bright NK细胞比例高和CD56bright NK细胞比例低组。生存曲线表明,NK高组的3年生存率

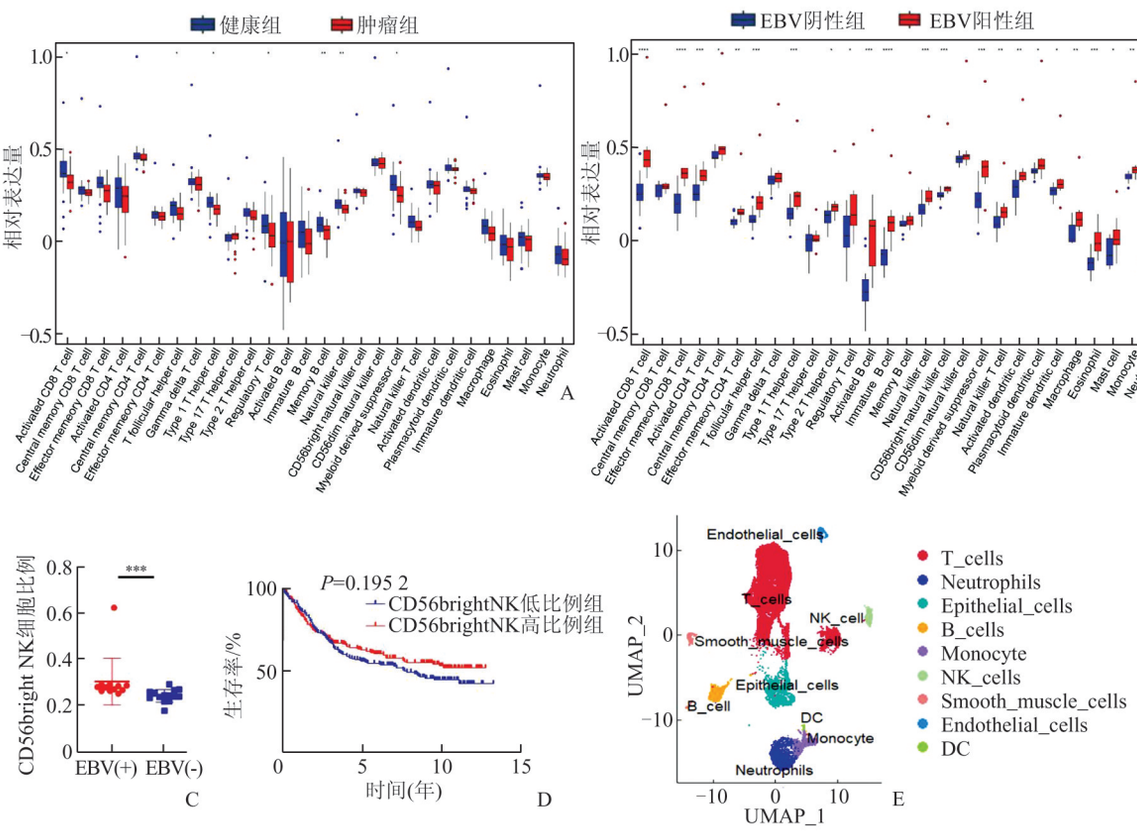


图 1　免疫浸润分析和单细胞测序数据的注释分析

A. 胃癌组织与邻近正常组织的免疫浸润图，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$；B. EBV（＋）与 EBV（－）胃癌组织的免疫浸润图，$^{*}P<0.05$，$^{**}P<0.01$，$^{***}P<0.001$；C.EBV（＋）与 EBV（－）胃癌组织中，CD56bright NK 细胞比例的差异；D. CD56bright NK 细胞高比例组和 CD56bright NK 细胞低比例组的生存曲线；E. 细胞类型散点图。T_cells：T 淋巴细胞；Neutrophils：中性粒细胞；Epithelial_cells：上皮细胞；B_cells：B 细胞；Monocyte：单核细胞；NK_cells：NK 细胞；Smooth_muscle_cells：平滑肌细胞；Endothelial_cells：内皮血细胞；DC：树突状细胞。

更高（图 1D）。对于单细胞 RNA 测序数据，本研究使用 CCA 方法消除批次效应，PCA 降维和 UMAP（uniform manifold approximation and projection）聚类后，通过 singleR 自动注释，共得到了 9 个细胞群（图 1E）。

2.2　胃癌生存预后基因筛选　为了探索 NK 细胞在胃癌中的作用，本研究使用单细胞注释结果进行差异表达分析得到了 196 个 NK 细胞与其他细胞类型间的 DEGs。此外，通过比较 GSE51575 数据集中 EBV 阳性和 EBV 阴性胃癌样本间的差异，筛选出了 6 779 个与 EBV 相关的 DEGs，两者取交集后获得了 91 个 DEGs。然后使用 STRING 数据库分析这些基因，构建了 PPI 网络（图 2A）。这些 DEGs 在与微生物感染和免疫相关的生物途径中显著富集，包括 Th17 细胞分化、NK 细胞介导的细胞毒性、EBV 感染、蛋白质结合和免疫反应（图 2B）。最后，利用这 91 个 DEGs 在 GSE84437 数据集中进行单变量 Cox 回归分析，确定了 26 个初始候选基因（$P<0.05$）（图 2C）。

2.3　构建胃癌预后风险模型　基于上述 26 个基因，在 GSE84437 数据集中采用 Lasso-COX 回归模型评估胃癌患者的风险。当最佳正则化参数 λ 值取 λ_{min} 时，模型的似然偏差最小，此时模型具有较好的拟合效果（图 3A、3B）。在此条件下，筛选出 10 个基因构建了胃癌预后风险模型。其风险评分＝0.080×LTC4S＋0.015×AKAP12＋（－0.115）×BTK＋0.033×BEX4＋0.096×HSPA1A＋（－0.019）×CD7＋0.049×DUSP1＋（－0.051）×CLEC2D＋（－0.049）×BCL11B＋（－0.145）×IFNG。计算了 GSE84437 数据集中 433 名患者的风险评分，并根据中位评分将其分为高风险和低风险组。结果发现，高风险组的总体生存期显著短于低风险组（图 3C）。使用 TCGA-STAD 数据集验证了模型的预测性能，结果与 GSE84437 训练集一致（图 3D）。

2.4　胃癌预后风险模型的临床关联　为了评估预后模型的临床价值，本研究在 GSE84437 数据集中

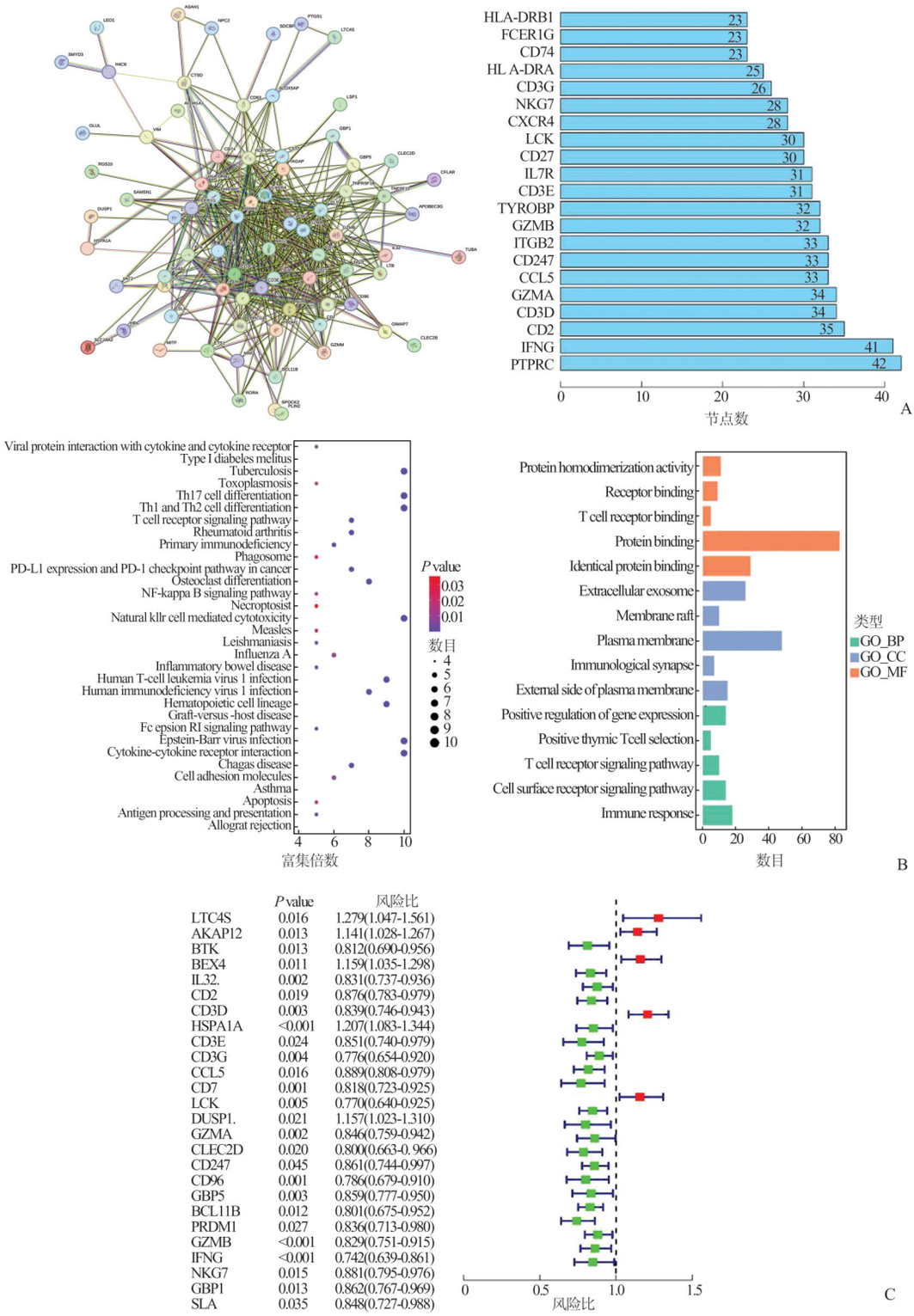


图2 预后模型基因的筛选

A. 交集基因蛋白核心网络相互作用图及其节点数;B. 交集基因的KEGG途径富集分析(左)和GO富集分析(右);C. 单因素Cox回归分析。

研究了临床病理特征(如性别、年龄、T分期、N分期)对患者预后的影响。单变量Cox分析显示年龄、T分期和N分期与预后负相关,但其关联强度小于风险评分($HR=4.084$,$P<0.001$)(图4A,左);在多变量Cox分析中,风险评分($HR=3.629$,$P<0.001$)仍是最显著的预测因子(图4A,右)。

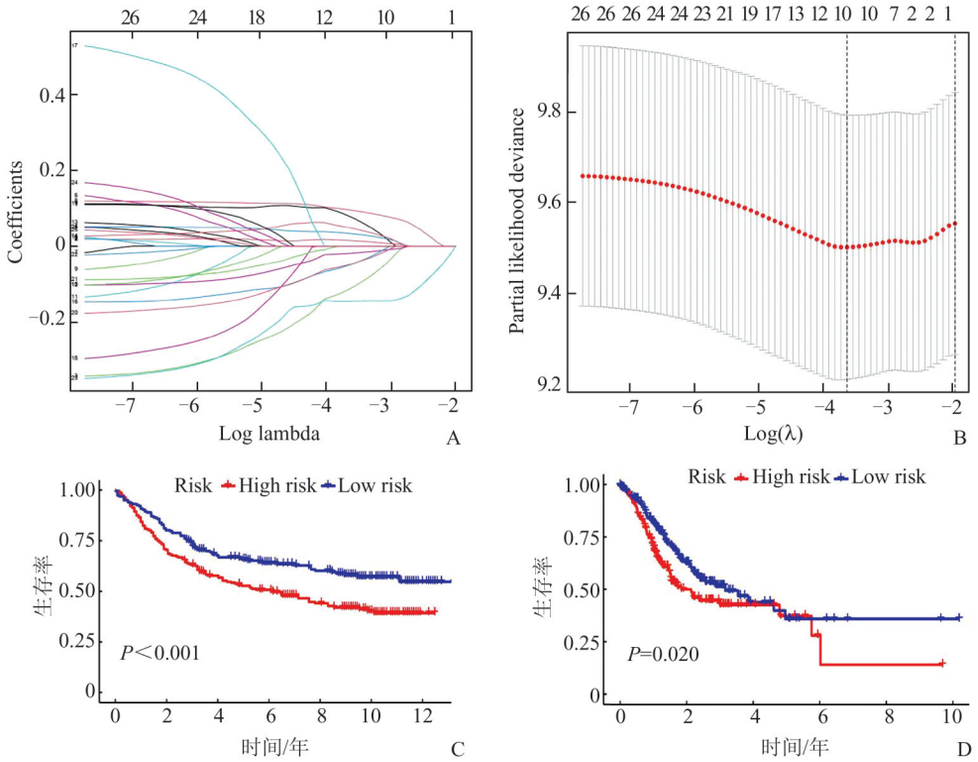


图 3　风险评分模型的构建和验证

A. 惩罚线性回归模型的参数选择；B. 正则化路径分析；C. GSE84437 整体生存曲线；D. TCGA-STAD 整体生存曲线。

GSEA 富集分析的结果显示，高风险组的基因集在 16 条通路中显著富集（$P<0.05$），特别是在细胞外基质受体相互作用、局灶黏附和肥厚性心肌病中（NES 分别为 2.04、2.0、1.95）（图 4B，上）。相比之下，低风险组的基因集在 45 个通路中显著富集（$P<0.05$），特别是在自身免疫性甲状腺疾病、异种移植排斥反应、移植物抗宿主病和自然杀伤细胞介导的细胞毒性中（NES 分别为 −2.54、−2.46、−2.46）（图 4B，下）。临床相关性圆圈图表明，高风险组有更低比例的 CD56bright NK 细胞（$P<0.001$），与年龄、性别、T 分期和 N 分期无关（图 4C）。进一步的肿瘤免疫浸润分析揭示了活化的 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞、记忆 B 细胞和 CD56bright NK 细胞，在低风险组中有显著更高的浸润分数（图 4D）。对样本中的 79 个免疫检查点基因进行差异分析，结果显示共有 63 个基因在高低风险组中具有差异（图 4E）。

2.5　风险评分与 EBV 的相关性　为了验证风险模型与 EBV 的相关性，本研究根据风险模型公式将 GSE51575 数据集中的 26 个胃癌样本分为高、低风险两组。所有 EBV 阳性样本都在低风险组（$P<0.05$），并且显示出有利的预后（图 5A）。随后，GSEA 富集分析显示，EBV（−）组基因集显著富集在 7 条通路（$P<0.05$），特别是在细胞周期通路，PPAR 信号通路、剪接体信号通路，基底细胞癌通路，Wnt 信号通路（NES 分别为 −1.92、−1.82、−1.76、−1.47、−1.43）（图 5B，上），EBV 阳性组显著富集在与免疫相关的通路（$P<0.05$），如肠道免疫网络，系统性红斑狼疮、移植物抗宿主反应、异体排斥反应（NES 分别为 2.80、2.73、2.71、2.70）（图 5B，下）。且共有 52 个免疫检查点在 EBV 阳性组的基因表达谱高于 EBV 阴性组（图 5C）。

2.6　风险评分与基因突变　使用风险评分模型，将 TCGA 的胃癌数据分为高风险和低风险组，分析基因突变以进一步了解不同风险亚组 TME 的生物学意义。低风险组的突变率（208/225，92.44%）高于高风险组（157/176，89.2%），其中单核苷酸多态性引起的错义突变最为常见（图 6A、6C）。在高风险组中，TP53 基因的突变频率最高（54%）（图 6A、6B），而在低风险组中，TTN 最常发生突变（56%）（图 6C、6D）。

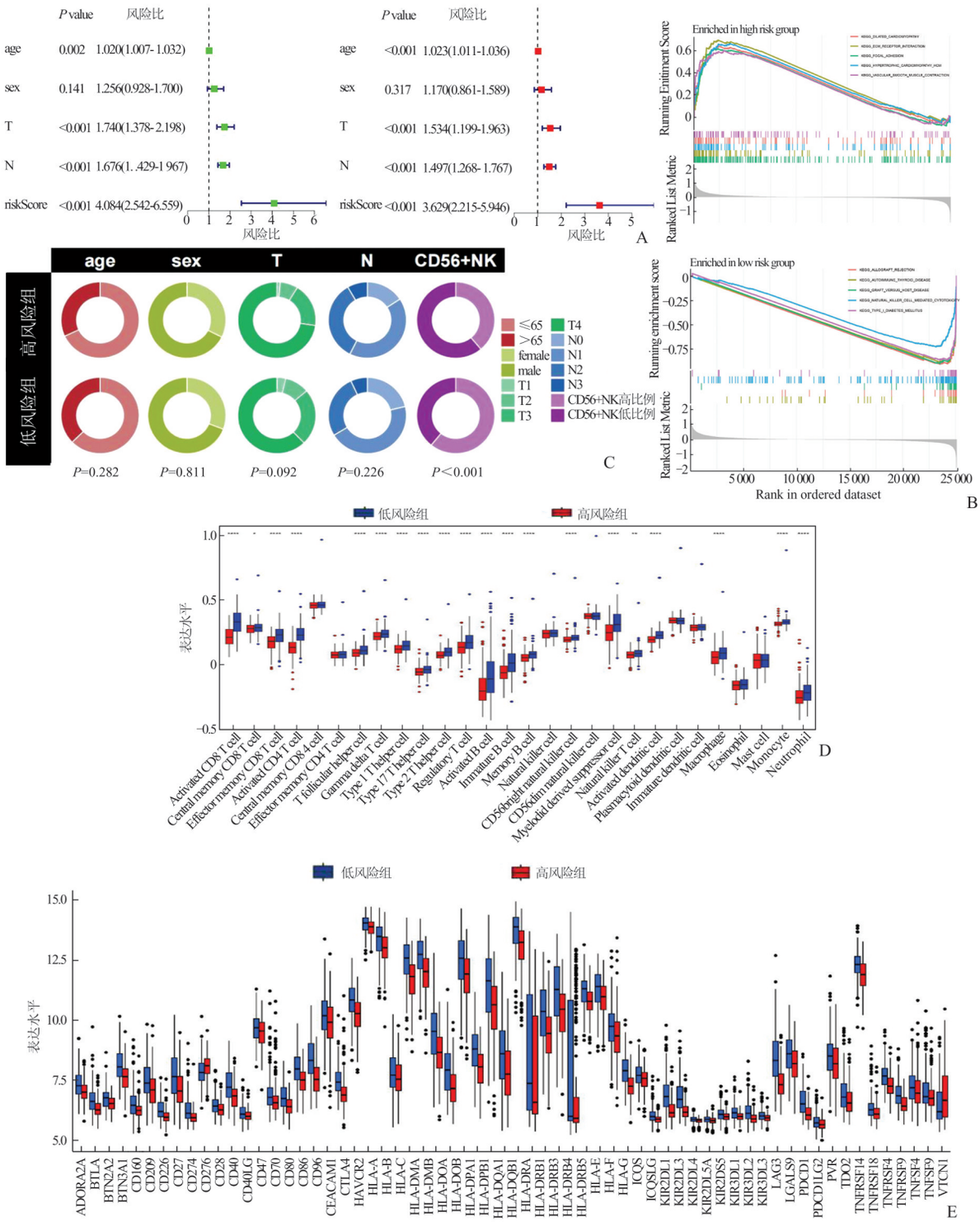


图 4 预后风险模型的临床关联

A. 临床病理信息的单因素 Cox 分析(左)和多因素 Cox 分析(右);B. GSEA 富集分析,高风险组中前 5 个富集通路 $P<0.05$(上),低风险组中的前 5 个富集通路 $P<0.05$(下);C. 风险组与临床信息及 NK 细胞比例之间的相关性;D. 不同风险组的免疫细胞浸润情况,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{****}P<0.000\ 1$;E. 不同风险组的免疫检查点基因的差异分析。

3 讨论

EB 病毒(EBV)与宿主基因组的相互作用是 EBV 相关胃癌(EBVaGC)发展的关键因素。而自然杀伤细胞不仅可以通过细胞毒性因子直接裂解病毒感染的细胞以及癌细胞,还可以通过分泌细胞

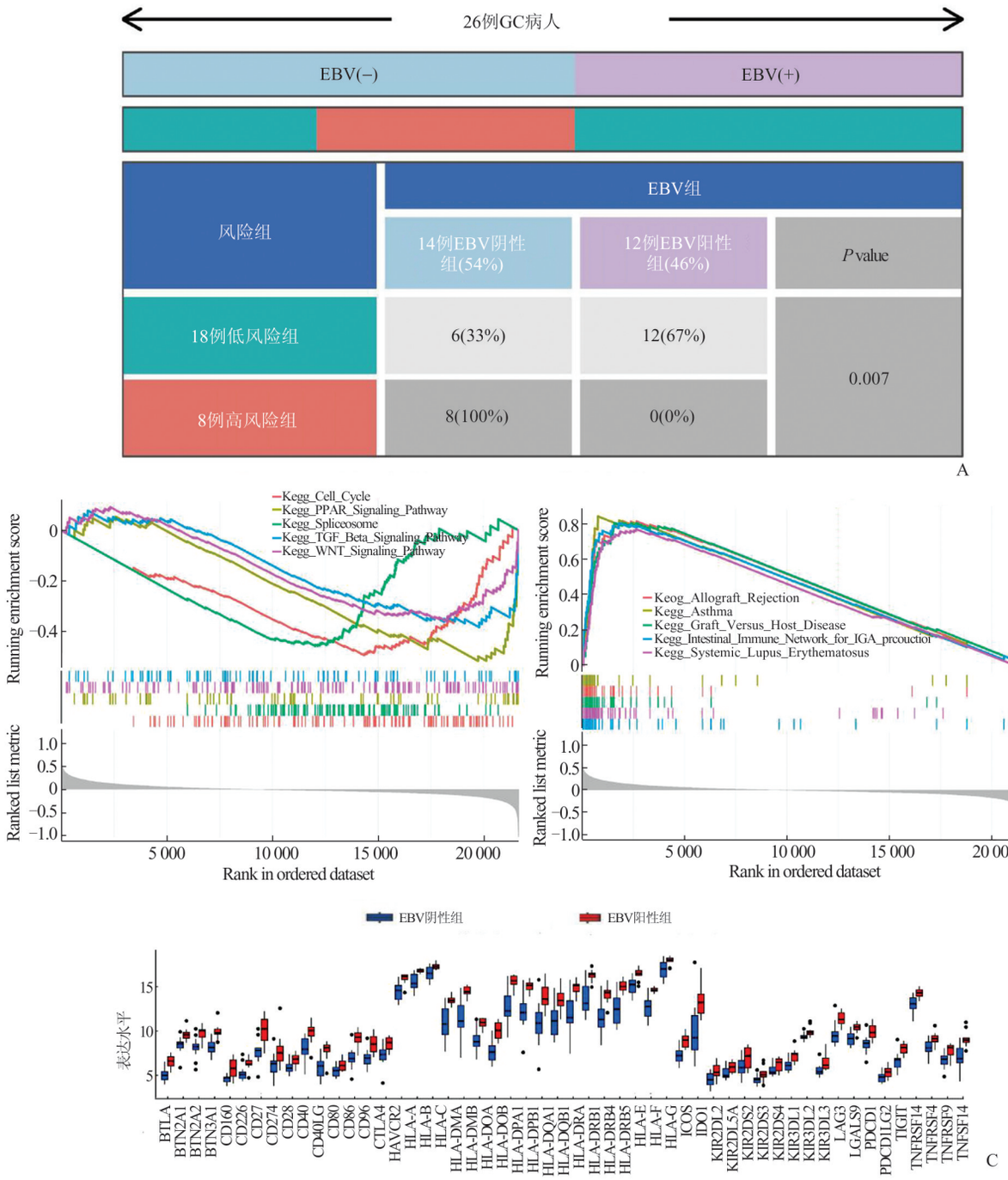


图 5　风险评分与 EBV 的相关性

A. 风险分组与 EBV 的相关性；B. EBV(−)组中来自 GSEA 的排名前 5(Top5)富集通路($P<0.05$)(上)，EBV(+)组中来自 GSEA 的前 5 个富集通路($P<0.05$)(下)；C. EBV 组中免疫检查点基因的差异表达。

因子以增强抗肿瘤活性[13]。因此深入了解 EBV 和浸润 NK 细胞的特征基因，对于预测 EBVaGC 患者的预后至关重要。

本研究发现，与相邻正常组织相比，胃癌组织中 NK 细胞水平降低。。而且，EBV 阳性(EBV+)胃癌组织的 NK 细胞和 CD56bright NK 细胞总数更多。这些发现与 SALNIKOV 等[14]的研究一致，其结果显示，与 EBV 阴性胃癌相比，EBV 阳性胃癌中的淋巴细胞浸润显著更高，包括 $CD4^+$ T 细胞、$CD8^+$ 细胞毒性 T 细胞、调节性 T 细胞(Tregs)和 NK 细胞。另一方面，肿瘤内 NK 细胞密度与 GC 患者的总生存期和无病生存期呈正相关[15]，因此 EBV 阳性的患者预后可能更好。

本研究最终使用 10 个浸润 NK 细胞和 EBV 相

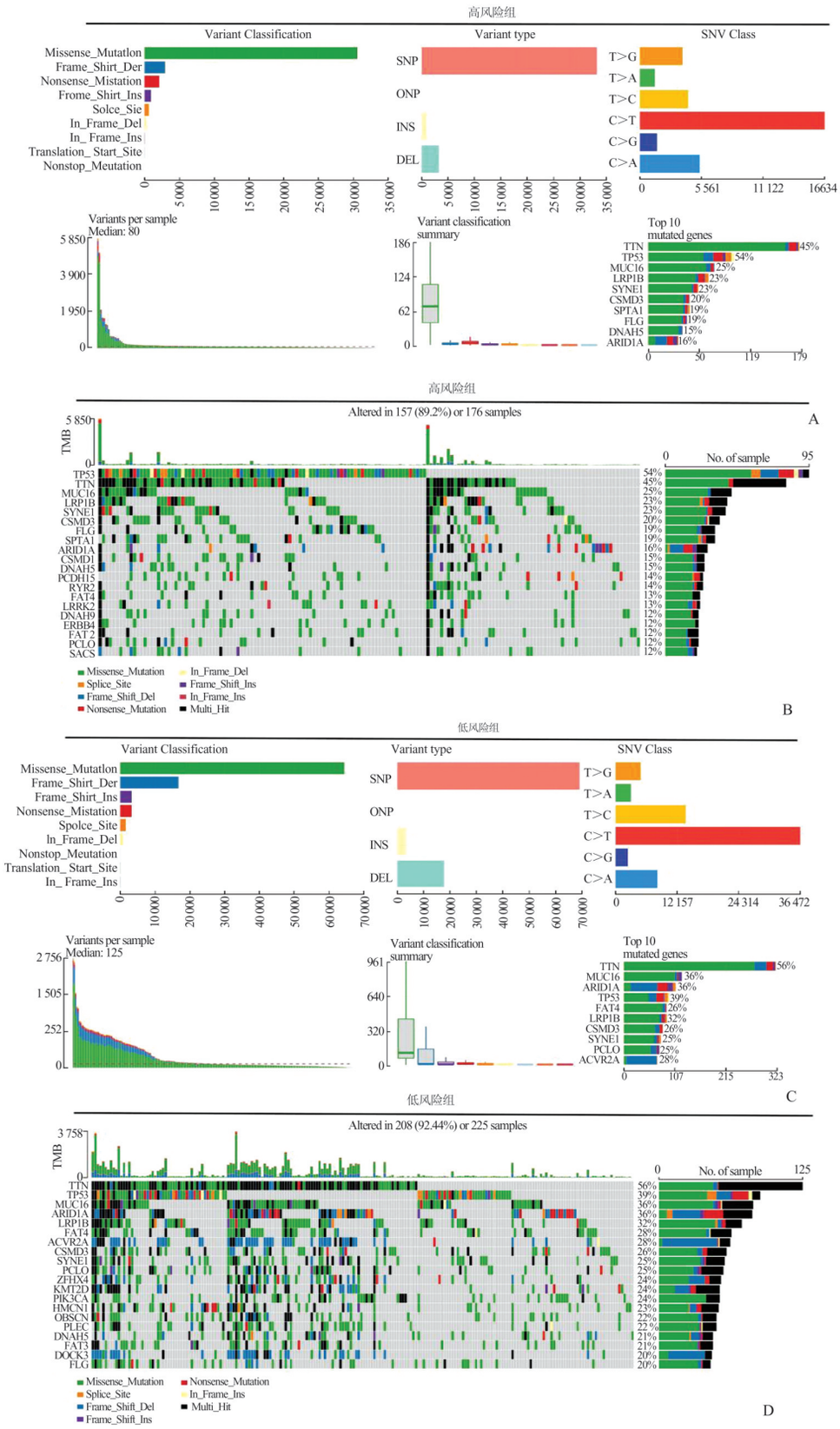


图 6　高低风险组的肿瘤突变负荷分析

A. 高危组突变类型统计；B. 瀑布图描述高危组的突变频率；C. 低风险组的突变类型统计数据；D. 瀑布图描述低风险组的突变频率。SNP：单碱基多态性；ONP：无义突变；INS：插入；DLE：缺失；SNV：单碱基位点变异。

关的特征基因构建了预后模型：LTC4S、AKAP12、BTK、BEX4、HSPA1A、CD7、DUSP1、CLEC2D、BCL11B 和 IFNG。这些基因涉及各种癌症的研究。例如，AKAP12 作为肿瘤抑制因子，其在胃癌中的下调与减少的凋亡和增加的肿瘤形成能力相关[16]。类似地，DUSP1 被确定为早期胃癌的关键基因，其过表达与对阿帕替尼的耐药性相关[17]。BEX4 和 BCL11B 也被发现影响生存率，BEX4 水平与生存率呈正相关[18-19]。IFN-γ 与增强的 $CD8^+$ T 细胞反应和 EBVaGC 中更好的预后相关[20]。

此外，本研究探索了高风险和低风险组之间以及 EBV 阳性（EBV＋）和 EBV 阴性（EBV－）组之间的生物学差异。EBV＋和低风险组都在免疫相关途径中富集，如移植物抗宿主反应和同种异体移植排斥。这种富集表明低风险组可能有更活跃的免疫反应，可能有助于更好的预后。LV 等[21]的研究也表明 EBV 阳性的胃癌患者的预后更好，可能是由于 EBV 阳性胃癌患者更易出现与预后较好相关的基因变化。值得注意的是，低风险组还在 NK 细胞介导的抗体依赖性细胞毒性（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）中富集，进一步支持了 NK 细胞功能在该模型中的相关性。观察到的风险模型、EBV 感染和 NK 细胞功能之间的关联强调了肿瘤微环境和免疫反应在胃癌中的复杂相互作用。

胃癌具有高度异质性，遗传改变和肿瘤微环境特征存在显著变异[22]。另一方面，我国最新指南[23]显示，免疫治疗在胃癌综合治疗中非常重要。而体细胞突变频率的肿瘤突变负担（tumor mutation burden，TMB）与对免疫检查点抑制剂的反应密切相关。本研究的分析显示，低风险组的 TMB 更高，而较高的 TMB 患者在 ICIs 治疗后的总生存期往往较好[24]，这表明低风险组的患者更能从 ICIs 治疗中获益。另一方面低风险组患者的 CD4 记忆激活 T 细胞、活化树突细胞、单核细胞、CD56bright NK 细胞和大多数其他免疫细胞类型水平较高，而免疫浸润细胞作为 TME 的主要组成部分，已被证明有助于免疫治疗反应[24-25]。然而并非所有患者都对 ICIs 疗法有反应[26]。因此，科学家们仍在致力于寻找免疫疗法的新靶点。本研究发现，ICIs 治疗的关键靶点（如 ADORA 和 BTLA）在低风险组的表达水平高于高风险组，这为胃癌患者的个性化免疫治疗提供了参考依据。

综上所述，本研究基于 10 个关键基因为胃癌开发了一个强大的预后风险模型。将胃癌患者分为高风险和低风险组，揭示了预测生存预后的潜在分子靶标，同时还指出了该模型在预测患者免疫治疗反应方面的应用价值。但对这些标志物背后的生物学机制和信号通路还需要深入研究。此外，尽管模型被提出用于评估预后和指导免疫治疗，但还需临床实践进一步验证。

参考文献

[1] SMYTH E C, NILSSON M, GRABSCH H I, et al. Gastric cancer[J]. Lancet, 2020, 396(10251): 635-648.

[2] SAITO M, KONO K. Landscape of EBV-positive gastric cancer[J]. Gastric Cancer, 2021, 24(5): 983-989.

[3] YANG J, LIU Z F, ZENG B, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: A distinct subtype[J]. Cancer Lett, 2020, 495: 191-199.

[4] PNG Y T, YANG A Z Y, LEE M Y, et al. The role of NK cells in EBV infection and EBV-associated NPC[J]. Viruses, 2021, 13(2): 300.

[5] CÓZAR B, GREPPI M, CARPENTIER S, et al. Tumor-infiltrating natural killer cells[J]. Cancer Discov, 2021, 11(1): 34-44.

[6] MAKOWSKA A, BRAUNSCHWEIG T, DENECKE B, et al. Interferon β and anti-PD-1/PD-L1 checkpoint blockade cooperate in NK cell-mediated killing of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Transl Oncol, 2019, 12(9): 1237-1256.

[7] ZHENG X Y, HUANG Y H, LI K, et al. Immunosuppressive tumor microenvironment and immunotherapy of epstein-barr virus-associated malignancies[J]. Viruses, 2022, 14(5): 1017.

[8] LO K W, TO K F, HUANG D P. Focus on nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Cell, 2004, 5(5): 423-428.

[9] VIDARD L, DUREUIL C, BAUDHUIN J, et al. CD137 (4-1BB) engagement fine-tunes synergistic IL-15- and IL-21-driven NK cell proliferation[J]. J Immunol, 2019, 203(3): 676-685.

[10] EVERETT H, MCFADDEN G. Viruses and apoptosis: Meddling with mitochondria[J]. Virology, 2001, 288(1): 1-7.

[11] SHAH K M, STEWART S E, WEI W, et al. The EBV-encoded latent membrane proteins, LMP2A and LMP2B, limit the actions of interferon by targeting interferon receptors for degradation[J]. Oncogene, 2009, 28(44): 3903-3914.

[12] FAN C M, TANG Y Y, WANG J P, et al. The emerging role of Epstein-Barr virus encoded microRNAs in nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer, 2018, 9(16): 2852-2864.

[13] CUI J X, XU X H, HE T, et al. L-kynurenine induces

NK cell loss in gastric cancer microenvironment via promoting ferroptosis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2023, 42(1): 52.

[14] SALNIKOV M Y, FONSECA G J, MYMRYK J S. Differences in the tumor microenvironment of EBV-associated gastric cancers revealed using single-cell transcriptome analysis[J]. Cancers, 2023, 15(12): 3178.

[15] SUN J R, KONG C F, YE Y X, et al. Integrated analysis of single-cell and bulk RNA-sequencing reveals a novel signature based on NK cell marker genes to predict prognosis and immunotherapy response in gastric cancer [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 7648.

[16] XU Z Q, XIANG L, PENG L L, et al. Comprehensive analysis of the immune implication of AKAP12 in stomach adenocarcinoma[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 3445230.

[17] TENG F, XU Z Y, CHEN J H, et al. DUSP1 induces apatinib resistance by activating the MAPK pathway in gastric cancer[J]. Oncol Rep, 2018, 40(3): 1203-1222.

[18] ZHU C H, XIAO D S. Aberrant brain-expressed X-linked 4 (BEX4) expression is a novel prognostic biomarker in gastric cancer[J]. Medicine, 2020, 99(47): e23133.

[19] GAO J P, HUO S Y, ZHANG Y, et al. Construction of ovarian metastasis-related immune signature predicting prognosis of gastric cancer patients[J]. Cancer Med, 2023, 12(1): 913-929.

[20] GHASEMI F, GAMEIRO S F, TESSIER T M, et al. High levels of class I major histocompatibility complex mRNA are present in epstein-barr virus-associated gastric adenocarcinomas[J]. Cells, 2020, 9(2): 499.

[21] LV W R, CHENG K, LI X F, et al. Case report: Favorable response and manageable toxicity to the combination of camrelizumab, oxaliplatin, and oral S-1 in a patient with advanced epstein-barr virus-associated gastric cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 759652.

[22] HIRATA Y, NOORANI A, SONG S M, et al. Early stage gastric adenocarcinoma: Clinical and molecular landscapes[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2023, 20(7): 453-469.

[23] MCGRAIL D J, PILIÉ P G, RASHID N U, et al. High tumor mutation burden fails to predict immune checkpoint blockade response across all cancer types[J]. Ann Oncol, 2021, 32(5): 661-672.

[24] SAMSTEIN R M, LEE C H, SHOUSHTARI A N, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types[J]. Nat Genet, 2019, 51(2): 202-206.

[25] ZHANG Y Y, ZHANG Z M. The history and advances in cancer immunotherapy: Understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(8): 807-821.

[26] MORAD G, HELMINK B A, SHARMA P, et al. Hallmarks of response, resistance, and toxicity to immune checkpoint blockade[J]. Cell, 2021, 184(21): 5309-5337.

(2024-09-13收稿)
编辑 袁 靓