



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240488
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.240488
China Journal of General Surgery, 2025, 34(4):735-744.

· 临床研究 ·

基于多组学孟德尔随机化的胃癌关键血浆蛋白靶标发现与药物预测

房建宇^{1, 2}, 宋世震¹

(1. 武汉科技大学医学院 公共卫生学院, 湖北 武汉 430080; 2. 中南大学湘雅二医院 护理部, 湖南 长沙 410011)

摘要

背景与目的: 胃癌是消化系统常见的高致死性恶性肿瘤, 现有治疗手段疗效有限, 亟须发现新的治疗靶点。本研究基于孟德尔随机化方法, 整合全基因组关联研究 (GWAS) 与血浆蛋白定量性状位点 (pQTL) 数据, 系统筛选并验证与胃癌发生存在因果关联的血浆蛋白, 为靶向治疗提供理论依据。

方法: 采用双样本孟德尔随机化方法, 结合胃癌 GWAS 与血浆 pQTL 数据开展因果推断, 并引入外部独立数据集进行验证。通过多维度敏感性分析 (包括反向因果检验、贝叶斯共定位分析及表型扫描) 评估结果稳健性。基于 STRING 数据库构建蛋白互作网络, 解析候选蛋白的通路机制, 并利用 DrugBank 数据库预测潜在靶向药物。

结果: 初步识别出 16 种与胃癌风险明显相关的因果血浆蛋白。经外部验证和敏感性分析, ICAM2、IGF1R、LIFR 和 MET 被确认为关键候选靶标。药物数据库提示, 靶向 IGF1R 的 dalotuzumab 及可能调控 ICAM2 通路的 efalizumab 等药物具有潜在治疗价值。

结论: 本研究通过多组学整合的孟德尔随机化分析, 系统鉴定了 4 种与胃癌具有稳定因果关系的血浆蛋白 (ICAM2、IGF1R、LIFR 和 MET)。上述靶点不仅为揭示胃癌的分子病理机制提供了新视角, 也为后续靶向药物的研发与个体化治疗策略的制定提供了理论支撑。

关键词

胃肿瘤; 药物发现; 孟德尔随机化分析

中图分类号: R735.2

Identification of key plasma protein targets and drug prediction for gastric cancer based on multi-omics Mendelian randomization

FANG Jianyu^{1,2}, SONG Shizhen¹

(1. School of Public Health, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430080, China; 2. Department of Nursing, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

Abstract

Background and Aims: Gastric cancer is a common and highly lethal malignancy of the digestive system. The efficacy of current treatment strategies remains limited, highlighting the urgent need to identify novel therapeutic targets. This study employed a Mendelian randomization (MR) approach to integrate GWAS data with pQTL data, aiming to systematically identify and validate plasma proteins that

基金项目: 湖南省自然科学基金青年基金资助项目 (2025JJ60596)。

收稿日期: 2024-09-18; **修订日期:** 2025-04-18。

作者简介: 房建宇, 武汉科技大学医学院/中南大学湘雅二医院硕士研究生, 主要从事肿瘤方面的研究。

通信作者: 宋世震, Email: songshizhen64@126.com

are causally associated with gastric cancer, thereby providing a theoretical basis for targeted therapy.

Methods: A two-sample Mendelian randomization analysis was conducted using GWAS data on gastric cancer and plasma pQTL datasets to infer causal relationships. External independent datasets were used for validation. Multi-dimensional sensitivity analyses-including reverse causality testing, Bayesian colocalization, and phenome-wide scans-were performed to ensure the robustness of the findings. Protein-protein interaction networks were constructed via the STRING database to elucidate the biological pathways of candidate proteins, and the DrugBank database was utilized to predict potential therapeutic agents.

Results: A total of 16 plasma proteins were initially identified as causally associated with the risk of gastric cancer. After external validation and sensitivity analyses, ICAM2, IGF1R, LIFR, and MET were confirmed as key candidate targets. Drug database analysis indicated that dalotuzumab (targeting IGF1R) and efalizumab (potentially modulating the ICAM2 pathway) may have therapeutic potential.

Conclusion: Through a multi-omics Mendelian randomization framework, this study systematically identified four plasma proteins-ICAM2, IGF1R, LIFR, and MET-that exhibit stable causal associations with gastric cancer. These targets offer novel insights into the molecular pathogenesis of gastric cancer and provide a theoretical foundation for developing targeted drugs and personalized treatment strategies.

Key words

Stomach Neoplasms; Drug Discovery; Mendelian Randomization Analysis

CLC number: R735.2

胃癌作为消化道恶性肿瘤中最具侵袭性的类型之一，其临床特征表现为高度恶性生物学行为及不良预后^[1-2]。据流行病学统计^[3]，全球每年新发胃癌病例约110万例，相关死亡病例高达80万例。胃癌在临床实践中面临三大核心挑战：早期筛查的生物标志物缺乏、进展期治疗应答率低下以及转移复发监控体系的不足^[4]，现阶段临床主要采用手术切除、化学药物治疗、放射治疗及分子靶向治疗相结合的多学科综合治疗模式^[5-6]。然而，由于胃癌的复杂发病机制，目前的治疗手段仍面临诸多局限性，例如手术后的复发和转移、化疗与放疗的副作用，以及靶向治疗中的耐药性等关键问题^[7]。因此，深入阐明胃癌发生发展的分子机制，进而发现新型治疗靶点并开发兼具高效性和安全性的治疗策略，已成为当前胃癌转化医学研究的核心方向。

胃癌的发生发展是遗传易感性与环境暴露因素动态互作的结果，其病理进程始于胃黏膜慢性炎症介导的异常增生并最终导致恶性转化^[8]。在肿瘤演进过程中，癌细胞通过异常激活关键信号通路，获得包括异常增殖、侵袭转移、新生血管形成及免疫逃逸能力在内的恶性表型^[9]。目前研究已证实，EGFR、HER2等生长因子受体家族成员，

细胞周期调控关键因子（p53、p21、p27），凋亡相关调控蛋白（Bcl-2、Bax、caspase），以及Wnt/ β -catenin、NF- κ B和PI3K/Akt/mTOR等重要信号通路在胃癌发生发展中起关键调控作用^[10]。这些分子机制不仅为胃癌早期诊断提供了特异性生物标志物，更为开发靶向治疗策略奠定了分子基础。

孟德尔随机化是一种基于遗传变异作为工具变量的因果推断方法，其通过模拟随机对照试验的设计原理，可有效解析暴露因素与疾病结局之间的因果关系^[11-12]。该方法通过遗传变异作为工具变量，可有效规避传统观察性研究中的混杂偏倚和反向因果关系问题，从而显著提升因果关联推断的效度^[13]。在肿瘤流行病学研究中，孟德尔随机化分析已被广泛应用于评估生物标志物（如循环蛋白）、生活方式因素与癌症发病风险之间的因果关联，以及验证药物靶标蛋白对癌症预后的调控作用。例如，胆固醇代谢通路关键蛋白HMGCR/NPC1L1被证实与乳腺癌风险存在遗传学因果关联^[14]；血浆C-反应蛋白与肺癌、乳腺癌及结直肠癌发生风险呈现显著因果关联^[15]。本研究基于全基因组关联研究（genome-wide association studies, GWAS）与血浆蛋白定量性状位点（protein quantitative trait loci, pQTL）数据，采用孟德尔随机化系统筛

选并验证与胃癌具有因果关联的血浆蛋白。

具体实施步骤如下：基于欧洲生物信息学研究所（European Bioinformatics Institute, EBI）胃癌 GWAS 数据集和 Zheng 等^[16]建立的 pQTL 数据集，通过孟德尔随机化方法筛选潜在因果蛋白，随后利用英国生物银行（UK Biobank）胃癌 GWAS 数据和 deCODE 基因组的 pQTL 数据进行外部验证，通过多队列交叉验证增强研究结论的可靠性。其次，对经验证的候选蛋白开展反向因果关系检验、贝叶斯共定位分析和表型扫描等系统生物学验证，并通过 DrugBank 数据库（<https://go.drugbank.com>）进行药物-靶点匹配预测，挖掘潜在治疗药物（图 1）。

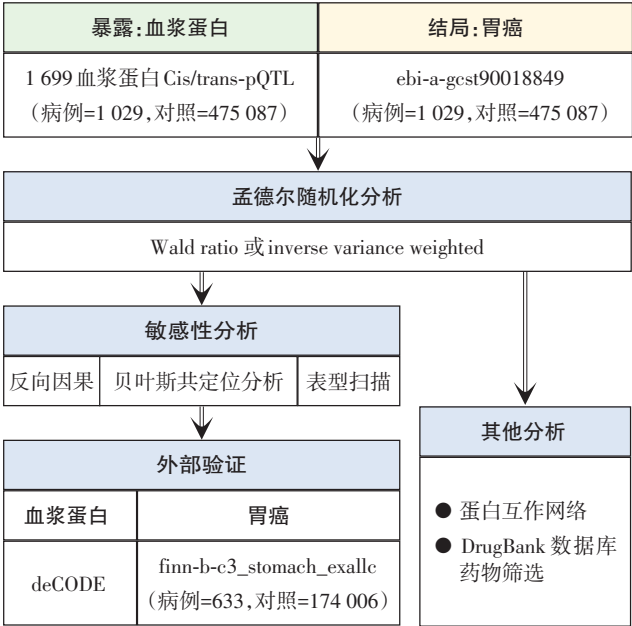


图1 研究设计示意图

Figure 1 Schematic diagram of the study design

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究整合多中心蛋白质组学数据构建分析模型：Zheng 团队^[16]通过 Meta 分析 5 项 GWAS，构建包含 1 699 种血浆蛋白质的 2 113 个 pQTL 数据库。数据质控遵循严格标准：(1) 纳入至少一项研究中达到全基因组显著性 ($P \leq 5 \times 10^{-8}$) 的蛋白质关联单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) (包含顺式与反式作用位点)；(2) 排除位于主要组织相容性复合体 (major histocompatibility complex, MHC) 区域 (chr6:26–34Mb) 的 SNP 及相应编码蛋白；(3) 通过连锁不平衡筛选 ($r^2 < 0.001$)

确保遗传工具独立性。同时引入 Ferkingstad 团队^[17]基于 deCODE 数据库的独立队列验证数据 ($n=35\,559$ ，检测血浆蛋白 4 907 种) 进行外部验证。

本研究胃癌 GWAS 的初始数据集源自 Sakaue 团队^[18]的研究。该队列纳入 476 116 例欧洲血统个体 (病例组 1 029 例，对照组 475 087 例；数据库编号：ebi-a-gcst90018849)。IEU OpenGWAS 的胃癌数据集 (finn-b-c3_stomach_exallc) 用于验证，该数据集包含 174 639 例欧洲人群 (胃癌病例 633 例，对照 174 006 例)。上述双队列设计为初步筛选的血浆蛋白靶标提供了多中心验证的证据基础。需特别指出的是，所有 GWAS 数据与血浆蛋白质组学数据均来自独立研究队列，经遗传匹配分析确认不存在样本重叠。

1.2 统计学处理

1.2.1 孟德尔随机化分析 本研究采用 TwoSampleMR R 软件包实施两样本孟德尔随机化分析。针对单一 pQTL 的蛋白质采用 Wald ratio 法进行效应评估，而含多 pQTL 的蛋白质则应用逆方差加权法 (inverse-variance weighted, IVW) 进行因果效应估计。研究将血浆蛋白标准化为每标准差 (standard deviation, SD) 变化量，以量化其对胃癌风险的效应强度。经 Bonferroni 校正 (显著性阈值： $0.05/1\,699=2.94 \times 10^{-5}$) 筛选的候选蛋白进入验证阶段，该阶段整合 deCODE 队列的 pQTL 数据与 finn-b-c3_stomach_exallc 的 GWAS 汇总统计数据进行遗传学验证。验证过程中严格遵循双标准工具变量选择策略：优先选用 deCODE 数据中显著性最强 SNP，同时要求与初始分析中 SNP 位点保持遗传变异一致性。

1.2.2 反向因果关系测试 基于全基因组显著性阈值 ($P < 5 \times 10^{-8}$) 严格筛选出胃癌相关 SNP 作为工具变量，并实施双向孟德尔随机化分析以排除潜在反向因果关联。蛋白质组学数据源自 deCODE 研究提供的 GWAS 汇总统计。为全面评估胃癌对血浆蛋白的因果效应，采用五种互补的孟德尔随机化分析方法：IVW、MR-Egger 回归、加权中位数法 (weighted median)、简单模式法 (simple mode) 及加权模式法 (weighted mode)。进一步应用 Steiger 方向性检验法验证血浆蛋白与胃癌风险间因果关系的统计学方向。

1.2.3 贝叶斯共定位分析 共定位分析旨在探究同一基因组区域内两个性状是否可能共享相同因果

变异。本研究利用“coloc”R 软件包进行贝叶斯共定位分析，通过 coloc.abf 算法分别评估四种假设的后验概率：假设 1（PP.H1）、假设 2（PP.H2）、假设 3（PP.H3）和假设 4（PP.H4），其中 PP.H4 对应蛋白质与胃癌共享同一因果变异的假设。根据既定标准，当 PP.H4>80% 时，认为该蛋白质与胃癌存在共定位证据。

1.2.4 表型扫描 PhenoScanner 是一个存储大规模 GWAS 结果的公共数据库^[19]。本研究采用 phenoscanner R 包检索 pQTL 与其他表型的关联，并基于以下标准判定多效性 SNP：(1) 全基因组水平显著关联（ $P<5\times10^{-8}$ ）；(2) 原始 GWAS 研究对象为欧洲血统人群；(3) SNP 与已知胃癌风险因素存在关联。

1.2.5 蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)及药物靶点评估 本研究运用 STRING 数据库（<https://string-db.org>）解析关键蛋白质间的潜在相互作用，并构建

PPI 网络。进一步通过 DrugBank 数据库筛选候选蛋白的靶向药物，并整合 PPI 网络分析结果，最终确定具有优先开发价值的药物靶点及其潜在治疗化合物。

2 结 果

2.1 胃癌相关因果蛋白的识别与验证

本研究应用 Bonferroni 校正（校正阈值 $P=2.94\times10^{-5}$ ）进行多重检验校正，共鉴定出 16 种与胃癌存在因果关联的血浆蛋白（表 1），包括 ADGRF5、C1GALT1C1、CHST15、SELE、ENG、SELP、MET、IGF1R、INSR、ICAM2、IL3RA、ALPI、LIFR、CD200、FAM177A1 及 KDR。异质性检验结果显示，上述蛋白间未发现明显异质信号（均 $P>0.05$ ）。

表 1 经过 Bonferroni 校正的孟德尔随机化结果
Table 1 Mendelian randomization results after Bonferroni correction

蛋白	UniProt ID	SNP	等位基因	OR(95% CI)	P	PVE	F
ADGRF5	Q8IZF2	rs2519093	T	0.90(0.86~0.94)	7.16e-06	17.59%	704.51
C1GALT1C1	Q96EU7	rs7787942	T	1.14(1.08~1.21)	7.16e-06	14.45%	124.11
C1GALT1C1	Q96EU7	rs2519093	T	1.14(1.08~1.21)	7.16e-06	14.45%	400.79
CHST15	Q7LFX5;B4DH74	rs550057	T	0.77(0.70~0.86)	2.29e-06	3.87%	132.86
SELE	P16581	rs2519093	T	0.93(0.91~0.96)	7.16e-06	39.78%	2 180.14
ENG	P17813;Q5T9B9;A0A024R878;Q96CG0;B7Z6Y5;F5GX88	rs651007	T	0.86(0.81~0.92)	9.70e-06	10.54%	117.45
SELP	A0A024R8Y9;P16109;Q6NUL9;Q5R341	rs6136	G	0.84(0.78~0.91)	7.16e-06	4.90%	473.50
SELP	A0A024R8Y9;P16109;Q6NUL9;Q5R341	rs74227709	A	0.84(0.78~0.91)	7.16e-06	4.90%	55.05
SELP	A0A024R8Y9;P16109;Q6NUL9;Q5R341	rs2519093	C	0.84(0.78~0.91)	7.16e-06	4.90%	353.44
MET	A0A024R759;P08581;A0A024R728;E6Y365;B4DLF5	rs635634	T	0.81(0.74~0.89)	9.96e-06	4.20%	144.61
IGF1R	P08069;C9J5X1	rs635634	T	0.70(0.60~0.82)	9.96e-06	1.38%	46.08
INSR	P06213	rs507666	A	0.87(0.82~0.93)	7.26e-06	9.83%	359.88
ICAM2	P13598;Q6FHE2	rs651007	T	0.82(0.75~0.90)	9.70e-06	5.89%	62.37
IL3RA	P26951	rs2519093	T	0.91(0.87~0.95)	7.16e-06	21.41%	899.37
ALPI	A0A024R4A2;P09923	rs550057	T	0.72(0.63~0.83)	2.29e-06	4.30%	80.75
ALPI	A0A024R4A2;P09923	rs679574	G	0.72(0.63~0.83)	2.29e-06	4.30%	64.33
LIFR	A8K1Z4;P42702	rs635634	T	0.77(0.69~0.86)	9.96e-06	2.60%	88.21
CD200	P41217;B4DDZ6;F8W7G1	rs651007	T	0.79(0.71~0.88)	9.70e-06	4.15%	43.17
FAM177A1	Q8N128	rs550057	T	0.72(0.63~0.82)	2.29e-06	4.55%	78.41
FAM177A1	Q8N128	rs679574	G	0.72(0.63~0.82)	2.29e-06	4.55%	75.37
KDR	A0A024RD88;P35968	rs34231037	G	0.88(0.83~0.93)	6.74e-06	18.54%	315.68
KDR	A0A024RD88;P35968	rs635634	T	0.88(0.83~0.93)	6.74e-06	18.54%	359.02

注:PVE(表型变异解释率)
Note:PVE (phenotypic variation explained)

2.2 潜在胃癌靶点的验证

通过整合 EBI、FinnGen 和 deCODE 数据库数据,验证了血浆蛋白显著变异的一致性,其中 CD200、ICAM2、IGF1R、LIFR 及 MET 的遗传变异与胃癌风险存在明显关联。CD200 表达每降低 1 个 SD,胃癌风险降低 29% ($OR=0.79$, 95% $CI=0.71\sim 0.88$, $P=9.70\times 10^{-6}$); ICAM2 表达降低 1 个 SD 对应

风险下降 18% ($OR=0.82$, 95% $CI=0.75\sim 0.90$, $P=9.70\times 10^{-6}$); IGF1R ($OR=0.70$, 95% $CI=0.60\sim 0.82$)、LIFR ($OR=0.77$, 95% $CI=0.69\sim 0.86$) 和 MET ($OR=0.81$, 95% $CI=0.74\sim 0.89$) 表达降低 1 个 SD 分别与胃癌风险降低 30% ($P=9.96\times 10^{-6}$)、23% ($P=9.96\times 10^{-6}$) 及 19% ($P=9.96\times 10^{-6}$) 相关 (图 2)。

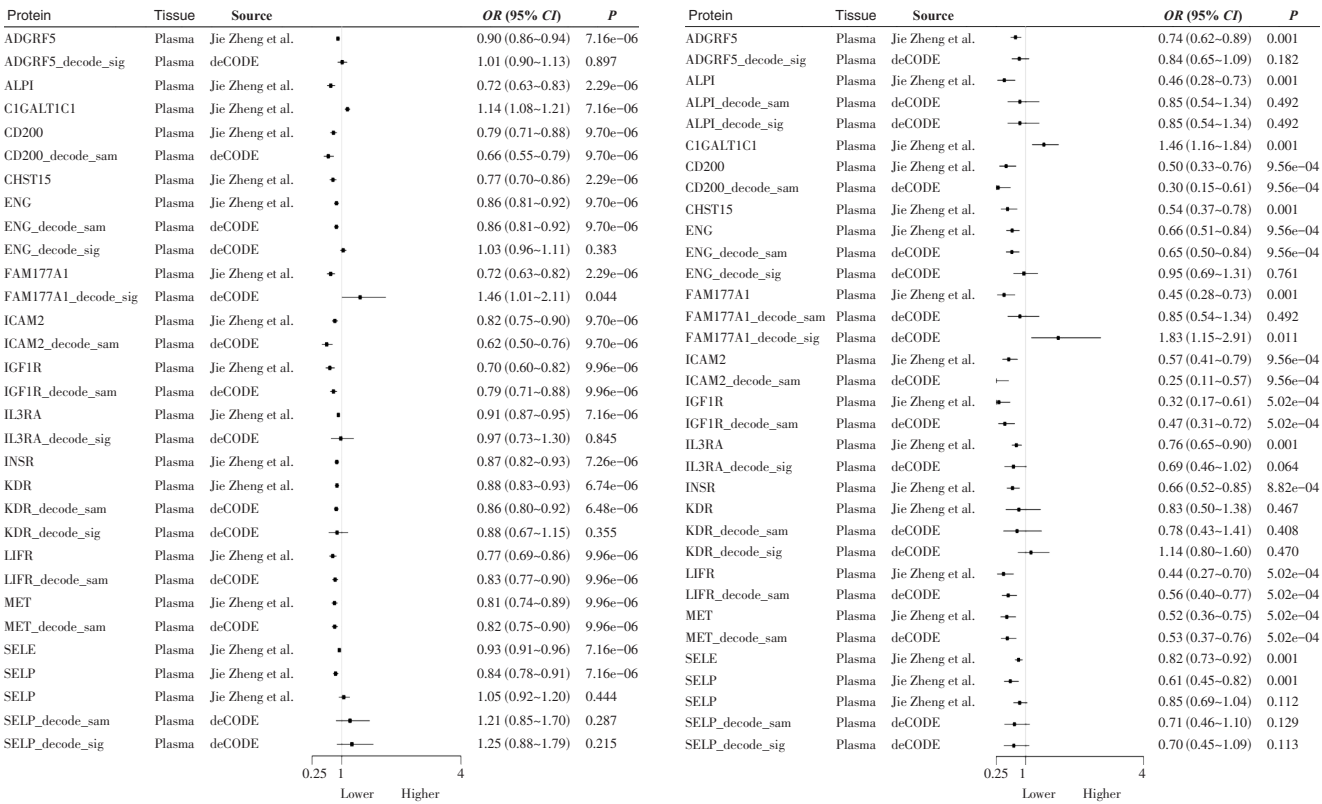


图 2 16 种潜在因果蛋白与胃癌因果关系的外部验证
Figure 2 External validation of causal associations between 16 candidate plasma proteins and gastric cancer

2.3 胃癌相关蛋白的敏感性分析

针对初阶段筛选出的 5 种胃癌潜在相关蛋白 (CD200、ICAM2、IGF1R、LIFR、MET) 进行敏感性分析,通过双向孟德尔随机化探究胃癌对蛋白表达的因果效应。结果表明,IVW 提示胃癌可能影响 CD200 表达 ($P<0.05$),但该关联缺乏稳健性支持 (MR-Egger、加权中位数、加权模式及 MR-PRESSO 均无统计学显著性)。其余四种蛋白 (ICAM2、IGF1R、LIFR、MET) 在双向孟德尔随机化中均未显示胃癌对其表达的因果效应 (均 $P>0.05$) (图 3)。

本研究应用 Steiger 方向性过滤法确定血浆蛋白与胃癌的因果方向。贝叶斯共定位分析显示 ICAM2 (PP.H4=0.939)、IGF1R (PP.H4=0.839)、

LIFR (PP.H4=0.838) 及 MET (PP.H4=0.839) 与胃癌共享因果遗传变异 (表 2)。PhenoScanner 检索发现: CD200 与 ICAM2 (rs651007) 可能调控凝血功能、血栓形成、脂质代谢、细胞黏附及炎症通路; IGF1R、LIFR 和 MET (rs635634) 则与白细胞调控、胆固醇代谢、糖尿病及心血管疾病通路相关。

2.4 PPI 网络及潜在药物靶点

PPI 分析显示, IGF1R、MET 与 LIFR 存在显著互作关系,尤其表现在共表达模式,而 CD200 与 ICAM2 等其他蛋白未形成有效关联网络。DrugBank 数据库筛选提示: dalotuzumab 可能通过靶向 IGF1R 产生治疗效应; efalizumab 则可能通过靶向 ICAMs 共同受体整合素 $\alpha L\beta 2$ (ICAM1/2/3/4) 发挥作用 (图 4)。

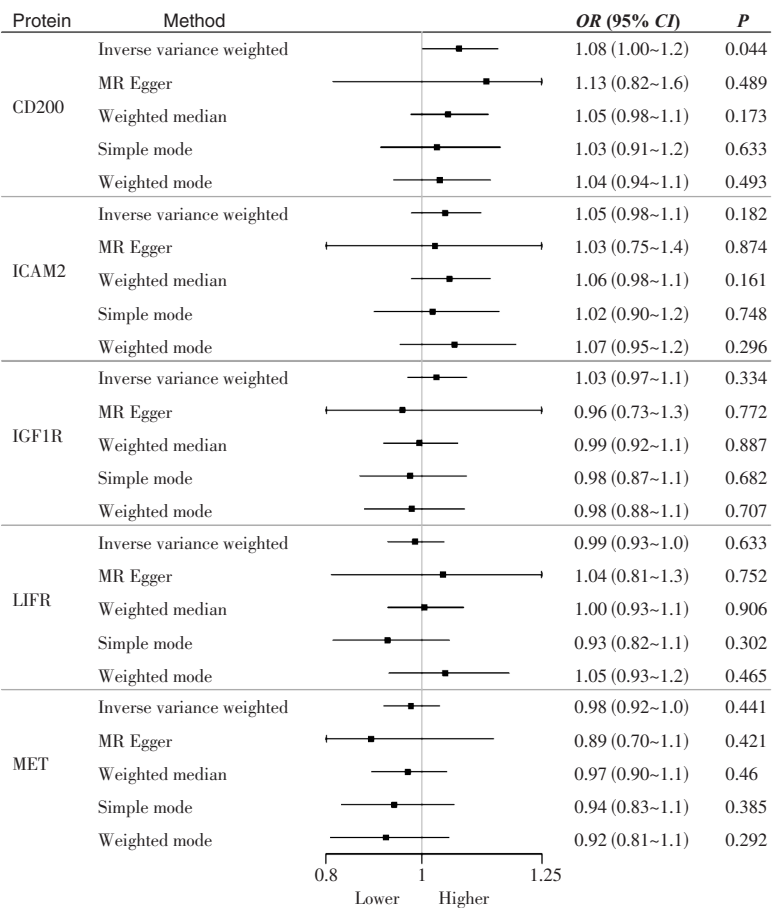


图3 胃癌对5种潜在因果蛋白质水平的双向孟德尔随机化分析

Figure 3 Bidirectional Mendelian Randomization Analysis of Gastric Cancer on the Levels of Five Potential Causal Proteins

表2 潜在因果蛋白的Steiger过滤与贝叶斯共定位分析结果

Table 2 Steiger filtering and Bayesian colocalization analysis results of potential causal proteins

SNP	蛋白	UniProt	因果方向	P	PP.H4.abf	steiger_pval
rs651007	CD200	P41217;B4DDZ6;F8W7G1	TRUE	2.752 89e-10	0.659	2.752 89e-10
rs651007	ICAM2	P13598;Q6FHE2	TRUE	2.886 47e-14	0.939	2.89e-14
rs635634	IGF1R	P08069;C9J5X1	TRUE	1.751 77e-10	0.839	1.751 77e-10
rs635634	LIFR	A8K1Z4;P42702	TRUE	3.541 2e-19	0.838	3.541 2e-19
rs635634	MET	A0A024R759;P08581;A0A024R728;E6Y365;B4DLF5	TRUE	9.338 94e-31	0.839	9.34e-31

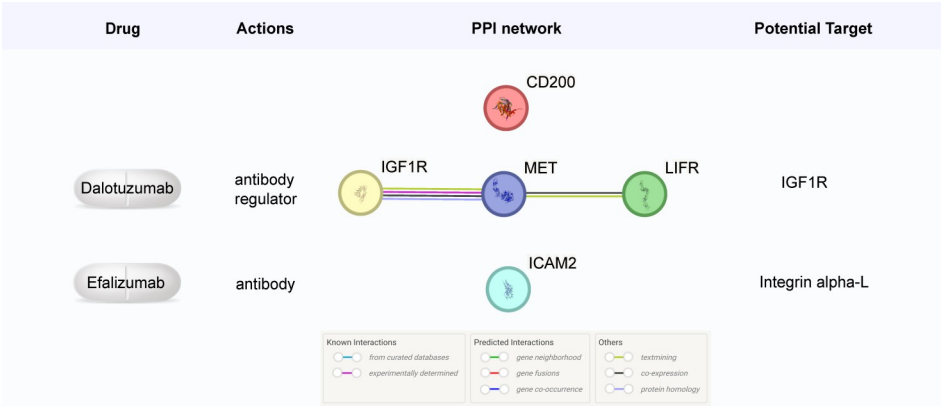


图4 PPI网络、潜在药物靶点及生存分析

Figure 4 PPI network, potential drug targets, and survival analysis

3 讨论

孟德尔随机化作为一种基于遗传变异的因果推断方法,通过将基因型变异作为工具变量,有效规避传统观察性研究中的混杂偏倚,为解析暴露-结局的因果关联提供高等级循证依据。该方法的核心优势在于能够突破表型关联的局限性,挖掘具有因果驱动效应的新型治疗靶点。本研究采用孟德尔随机化方法系统筛选与胃癌发生发展相关的血浆蛋白标志物。通过因果推断分析,首次鉴定出16种与胃癌风险存在显著因果关联的血浆蛋白,并基于多源数据库验证筛选出CD200、ICAM2、IGF1R、LIFR和MET五种潜在治疗靶点。DrugBank数据库中的靶向药物dalotuzumab(IGF1R抑制剂)和efalizumab(整合素 α L β 2拮抗剂)可能通过调控IGF1R信号轴发挥抗癌效应。

血浆蛋白在癌症发病机制研究中具有重要价值。研究^[20]表明,C-反应蛋白水平升高与健康人群肿瘤风险增加显著相关,进一步证实了炎症反应在多种癌症发生发展中的关键作用。孟德尔随机化方法通过将遗传变异作为工具变量,能够有效推断血浆蛋白水平与疾病风险之间的潜在因果关系,为生物标志物和药物靶点的发现提供重要依据。既往研究已利用血浆蛋白的pQTL结合孟德尔随机化方法,成功鉴定出GREM1、CHRD12、CSF2RA和CD86等与癌症及心房颤动等疾病密切相关的关键血浆蛋白,这些蛋白可能在疾病进程中发挥重要作用并具有治疗靶点潜力^[21-23]。本研究采用2113个经过严格质控的pQTL作为工具变量,覆盖1699种血浆蛋白。在初步分析阶段,仅纳入通过Bonferroni校正的蛋白指标,并采用deCODE数据集进行验证。值得注意的是,这些血浆蛋白在双向孟德尔随机化及贝叶斯共定位分析中均呈现稳定的因果关联。通过PhenoScanner平台对pQTL进行表型扫描,有效排除了与其他性状存在关联的变异。这一系列严格的分析策略确保了我们能够精准识别与胃癌风险直接相关的血浆蛋白,同时避免了可能具有多效性或证据不足的蛋白质的干扰。

现有研究提示CD200/CD200R轴在肿瘤免疫调控中具有重要作用。既往文献证实CD200在胰腺癌微环境中通过募集髓源抑制细胞促进肿瘤进展,且靶向CD200的干预措施不仅能重塑免疫抑制微环

境,更可与PD-1抑制剂产生协同抗肿瘤效应^[24-25]。值得注意的是,本研究虽通过孟德尔随机化揭示了CD200与胃癌的潜在因果关联,但其双向效应提示胃癌进展可能反向诱导CD200高表达,这与临床观察中胃癌患者血清CD200水平升高的现象相吻合^[26],这种双向调控机制可能构成肿瘤免疫逃逸的重要通路,暗示针对该靶点的治疗仍具潜在临床价值。

在免疫检查点相关机制中,本研究发现ICAM2对胃癌发生具有显著因果效应。作为调控淋巴细胞归巢的关键跨膜蛋白,ICAM2通过抑制LFA-2介导的细胞黏附削弱免疫监视功能,其过表达已被证实可促进三阴性乳腺癌脑膜转移,而靶向干预可显著改善生存结局^[27]。值得注意的是,efalizumab作为特异性靶向整合素 α -L/ β -2的单克隆抗体,可通过阻断其与ICAM家族(包括ICAM1-4)的相互作用^[28-29],进而影响白细胞内皮黏附、细胞毒性T细胞活化等关键免疫过程。基于本研究揭示的ICAM2在胃癌中的因果作用,efalizumab可能通过调控ICAM2相关通路改善胃癌免疫微环境,这为探索其治疗潜力提供了新的机制依据。

PPI网络分析显示,LIFR、MET与IGF1R形成共表达模块,且在rs635634位点共享遗传变异。值得注意的是,LIF/LIFR信号轴作为关键调控枢纽,通过影响细胞增殖、上皮间质转化等过程,在肿瘤生物学中发挥多效性调控作用^[30]。跨癌种研究揭示LIFR的时空异质性:其高表达既是黑色素瘤早期恶性转化标志^[31]。也是胆囊癌独立预后指标^[32],而在胃癌中却呈现矛盾特征。现有证据表明LIFR在胃癌中的作用仍存争议,既有研究支持其通过激活STAT3通路促进侵袭转移^[33],也有实验证实其可通过抑制Wnt/ β -catenin信号发挥抑癌功能^[31]。这种生物学效应的双重性可能与肿瘤微环境异质性相关,正如Ali团队^[34]所证实的LIF/LIFR轴可依据不同癌症类型微环境中的细胞因子谱,动态调控促瘤/抑瘤平衡。

MET基因通过扩增、突变及结构重排等遗传学异常诱发致癌性激活,其失调信号驱动肿瘤侵袭、血管新生等恶性生物学行为^[35]。临床研究^[36-37]显示,约2%~10%胃癌病例存在MET基因扩增,该遗传学改变驱动受体异常活化,并与患者总生存期缩短显著相关。值得注意的是,onartuzumab作为全人源IgG1型单抗,通过特异性阻断HGF-MET配

受体相互作用,抑制下游PI3K-Akt/mTOR等致癌信号级联活化^[38]。个案报道^[39]显示, onartuzumab单药治疗在MET过表达型晚期胃癌患者中实现完全缓解且持续应答超过24个月,本研究从分子机制层面验证了该靶向策略的可行性,为精准治疗分层提供了转化医学证据。

IGF1R作为跨膜酪氨酸激酶受体,通过配体依赖性激活(IGF1/IGF2结合)调控细胞增殖、代谢等关键生物学过程^[40]。值得注意的是,啮齿类模型研究揭示LIF可通过上调IGF1表达建立LIFR-IGF1R信号轴协同调控网络^[41],且IGF1R与MET受体间存在配体非依赖性共激活现象^[42]。针对该靶点开发的dalotuzumab(全人源化IgG1单克隆抗体),通过竞争性抑制IGF1/IGF2与受体结合,阻断下游MAPK/PI3K-Akt信号转导,进而诱导肿瘤细胞周期阻滞及凋亡^[43-44]。尽管该药物已在乳腺癌、结直肠癌等实体瘤中开展联合治疗临床试验^[45-46],但其在胃癌领域仍属空白。本研究通过解析IGF1R网络调控机制,提出基于分子分型指导的dalotuzumab跨癌种药物重定位策略,为改善胃癌患者生存结局提供了新型转化研究方向。

本研究存在双重局限性:首先,多源血浆蛋白质组数据的整合可能引入批次效应相关偏倚;其次,4个关键蛋白的遗传位点均为反式pQTL,这类位点通过调控远端基因组元件(如非编码区或转录因子)影响蛋白功能,其作用机制涉及表观遗传重塑和肿瘤微环境调控^[47]。反式pQTL通常跨染色体分布,通过调控蛋白代谢通路间接影响表达水平,既往研究已证实其与疾病因果关联及治疗靶点开发的相关性^[48-49]。值得注意的是,反式pQTL解析对揭示免疫微环境调控网络具有独特价值,如近期研究揭示其介导神经退行性疾病与免疫调控的分子偶联机制^[50],提示其在胃癌免疫治疗应答机制研究中具有重要探索价值。

综上所述,本研究表明,血浆中ICAM2、IGF1R、LIFR和MET的水平与胃癌风险之间存在因果关系。特别是,ICAM2和IGF1R可能成为胃癌治疗的有前景靶点。这一发现为未来针对胃癌的治疗策略提供了新的方向。

作者贡献声明:房建宇负责撰写论文初稿、收集并整理研究所需的数据资料;宋世震负责论文撰写的指导和最终审校。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 马桂芬,章倩,孙菁. 2024年《NCCN胃癌临床实践指南》更新要点解读[J]. 中国全科医学, 2025, 28(14):1681-1688. doi:10.12114/j.issn.1007-9572.2024.0405.
- [2] 韩方海,谢辉权. 近端胃癌手术切除与重建方式的发展现状[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4): 531-538. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.002.
- [3] Han FH, Xie YQ. Current development status of surgical resection and reconstruction methods for proximal gastric cancer[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(4): 531-538. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.002.
- [4] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660.
- [5] Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(12): 1187-1203. doi: 10.3748/wjg.v28.i12.1187.
- [6] Sexton RE, Al Hallak MN, Diab M, et al. Gastric cancer: a comprehensive review of current and future treatment strategies[J]. Cancer Metastasis Rev, 2020, 39(4): 1179-1203. doi: 10.1007/s10555-020-09925-3.
- [7] 王斌,王涛. 胃癌的科学预防、早期诊断与精准治疗[J]. 陆军军医大学学报, 2025, 47(5): 385-395. doi: 10.16016/j.2097-0927.202501072.
- [8] Wang B, Wang T. Effective prevention, early diagnosis and precise treatment of gastric cancer[J]. Journal of Army Medical University, 2025, 47(5):385-395. doi:10.16016/j.2097-0927.202501072.
- [9] Panda SK, Sahoo PK, Agarwala SK, et al. Evolution of treatment in gastric cancer-a systematic review[J]. J Egypt Natl Canc Inst, 2022, 34(1):12. doi:10.1186/s43046-022-00114-7.
- [10] Stadtländer CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer[J]. Carcinogenesis, 1999, 20(12):2195-2208. doi:10.1093/carcin/20.12.2195.
- [11] Mottaghi-Dastjerdi N, Ghorbani A, Montazeri H, et al. A systems biology approach to pathogenesis of gastric cancer: gene network modeling and pathway analysis[J]. BMC Gastroenterol, 2023, 23(1):248. doi:10.1186/s12876-023-02891-4.
- [12] Lei ZN, Teng QX, Tian Q, et al. Signaling pathways and

- therapeutic interventions in gastric cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1):358. doi:10.1038/s41392-022-01190-w.
- [11] 万欣坤,虞诗诚,梅松青,等.孟德尔随机化分析在结直肠癌血液标志物遗传背景研究中的应用[J]. *遗传*, 2024, 46(10):833-848. doi:10.16288/j.ycz.24-179.
- Wan XK, Yu SC, Mei SQ, et al. Application of Mendelian randomization analysis in investigating the genetic background of blood biomarkers for colorectal cancer[J]. *Hereditas*, 2024, 46(10): 833-848. doi:10.16288/j.ycz.24-179.
- [12] 严安,周剑宇,向伟,等.肥胖与胰腺癌因果关系的双样本孟德尔随机化研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(8):1287-1299. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.010.
- Yan A, Zhou JY, Xiang W, et al. Two-sample Mendelian randomization analysis of the causal relationship between obesity and pancreatic cancer[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(8):1287-1299. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.010.
- [13] Birney E. Mendelian randomization[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 12(4):a041302. doi:10.1101/cshperspect.a041302.
- [14] Zhao SS, Yiu ZZN, Barton A, et al. Association of lipid-lowering drugs with risk of psoriasis: a mendelian randomization study[J]. *JAMA Dermatol*, 2023, 159(3): 275-280. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.6051.
- [15] Zhu M, Ma ZM, Zhang X, et al. C-reactive protein and cancer risk: a pan-cancer study of prospective cohort and Mendelian randomization analysis[J]. *BMC Med*, 2022, 20(1): 301. doi: 10.1186/s12916-022-02506-x.
- [16] Zheng J, Haberland V, Baird D, et al. Phenome-wide Mendelian randomization mapping the influence of the plasma proteome on complex diseases[J]. *Nat Genet*, 2020, 52(10): 1122-1131. doi: 10.1038/s41588-020-0682-6.
- [17] Ferkingstad E, Sulem P, Atlason BA, et al. Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(12):1712-1721. doi:10.1038/s41588-021-00978-w.
- [18] Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(10):1415-1424. doi:10.1038/s41588-021-00931-x.
- [19] Staley JR, Blackshaw J, Kamat MA, et al. PhenoScanner: a database of human genotype-phenotype associations[J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(20): 3207-3209. doi: 10.1093/bioinformatics/btw373.
- [20] Trichopoulos D, Psaltopoulou T, Orfanos P, et al. Plasma C-reactive protein and risk of cancer: a prospective study from Greece[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006, 15(2): 381-384. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0626.
- [21] Ren FH, Jin QB, Liu TT, et al. Proteome-wide mendelian randomization study implicates therapeutic targets in common cancers[J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 646. doi: 10.1186/s12967-023-04525-5.
- [22] Sun J, Zhao JH, Jiang FY, et al. Identification of novel protein biomarkers and drug targets for colorectal cancer by integrating human plasma proteome with genome[J]. *Genome Med*, 2023, 15(1):75. doi:10.1186/s13073-023-01229-9.
- [23] Ning ZD, Huang YY, Lu HC, et al. Novel drug targets for atrial fibrillation identified through mendelian randomization analysis of the blood proteome[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2024, 38(6):1215-1222. doi:10.1007/s10557-023-07467-8.
- [24] Choueiry F, Torok M, Shakya R, et al. CD200 promotes immunosuppression in the pancreatic tumor microenvironment[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(1): e000189. doi: 10.1136/jitc-2019-000189.
- [25] Choe D, Choi D. Cancel cancer: The immunotherapeutic potential of CD200/CD200R blockade[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1088038. doi:10.3389/fonc.2023.1088038.
- [26] Moertel CL, Xia JZ, LaRue R, et al. CD200 in CNS tumor-induced immunosuppression: the role for CD200 pathway blockade in targeted immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2014, 2(1): 46. doi:10.1186/s40425-014-0046-9.
- [27] Pan JK, Lin WD, Kuo YL, et al. ICAM2 initiates trans-blood-CSF barrier migration and stemness properties in leptomeningeal metastasis of triple-negative breast cancer[J]. *Oncogene*, 2023, 42(39):2919-2931. doi:10.1038/s41388-023-02769-5.
- [28] Werther WA, Gonzalez TN, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 monoclonal antibody and reengineering of the humanized antibody for binding to Rhesus LFA-1[J]. *J Immunol*, 1996, 157(11):4986-4995.
- [29] Descamps V. Efalizumab[J]. *Ann Dermatol Venereol*, 2006, 133(8/9 Pt 1):666-678. doi:10.1016/s0151-9638(06)70989-9.
- [30] Kellokumpu-Lehtinen P, Talpaz M, Harris D, et al. Leukemia-inhibitory factor stimulates breast, kidney and prostate cancer cell proliferation by paracrine and autocrine pathways[J]. *Int J Cancer*, 1996, 66(4):515-519. doi:10.1002/(SICI)1097-0215(19960516)66:4<515::AID-IJC15>3.0.CO;2-6.
- [31] Guo H, Cheng Y, Martinka M, et al. High LIFr expression stimulates melanoma cell migration and is associated with unfavorable prognosis in melanoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(28): 25484-25498. doi:10.18632/oncotarget.4688.
- [32] Zhao X, Xu M, Cai Z, et al. Identification of LIFR, PIK3R1, and MMP12 as novel prognostic signatures in gallbladder cancer using network-based module analysis[J]. *Front Oncol*, 2019, 9:325. doi: 10.3389/fonc.2019.00325.
- [33] Bian SB, Yang Y, Liang WQ, et al. Leukemia inhibitory factor promotes gastric cancer cell proliferation, migration, and invasion

- via the LIFR-Hippo-YAP pathway[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2021, 1484(1):74–89. doi:10.1111/nyas.14466.
- [34] Ali SA, Kaur G, Kaushik JK, et al. Examination of pathways involved in leukemia inhibitory factor (LIF)-induced cell growth arrest using label-free proteomics approach[J]. *J Proteomics*, 2017, 168:37–52. doi:10.1016/j.jprot.2017.07.014.
- [35] Recondo G, Che JW, Jänne PA, et al. Targeting MET dysregulation in cancer[J]. *Cancer Discov*, 2020, 10(7): 922–934. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1446.
- [36] Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(12):915–925. doi:10.1038/nrm1261.
- [37] Kim HS, Chon HJ, Kim H, et al. MET in gastric cancer with liver metastasis: The relationship between MET amplification and Met overexpression in primary stomach tumors and liver metastasis[J]. *J Surg Oncol*, 2018, 117(8):1679–1686. doi:10.1002/jso.25097.
- [38] Jin H, Yang R, Zheng Z, et al. MetMAB, the one-armed 5D5 anti-c-Met antibody, inhibits orthotopic pancreatic tumor growth and improves survival[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(11):4360–4368. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-5960.
- [39] Catenacci DVT, Henderson L, Xiao SY, et al. Durable complete response of metastatic gastric cancer with anti-Met therapy followed by resistance at recurrence[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(7): 573–579. doi:10.1158/2159-8290.CD-11-0175.
- [40] Girnita L, Worrall C, Takahashi SI, et al. Something old, something new and something borrowed: emerging paradigm of insulin-like growth factor type 1 receptor (IGF-1R) signaling regulation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(13):2403–2427. doi: 10.1007/s00018-013-1514-y.
- [41] Takata S, Sakata-Haga H, Shimada H, et al. LIF-IGF axis contributes to the proliferation of neural progenitor cells in developing rat Cerebrum[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21):13199. doi: 10.3390/ijms232113199.
- [42] Varkaris A, Gaur S, Parikh NU, et al. Ligand-independent activation of MET through IGF-1/IGF-1R signaling[J]. *Int J Cancer*, 2013, 133(7):1536–1546. doi:10.1002/ijc.28169.
- [43] Arcaro A. Targeting the insulin-like growth factor-1 receptor in human cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2013, 4: 30. doi: 10.3389/fphar.2013.00030.
- [44] Qu X, Wu Z, Dong W, et al. Update of IGF-1 receptor inhibitor (ganitumab, dalotuzumab, cixutumumab, teprotumumab and figitumumab) effects on cancer therapy[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(17): 29501–29518. doi:10.18632/oncotarget.15704.
- [45] Sclafani F, Kim TY, Cunningham D, et al. Dalotuzumab in chemorefractory KRAS exon 2 mutant colorectal cancer: Results from a randomised phase II/III trial[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(2): 431–439. doi:10.1002/ijc.30453.
- [46] Moran T, Felip E, Keedy V, et al. Activity of dalotuzumab, a selective anti-IGF1R antibody, in combination with erlotinib in unselected patients with non-small-cell lung cancer: a phase I/II randomized trial[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2014, 3(1): 26. doi: 10.1186/2162-3619-3-26.
- [47] Albert FW, Bloom JS, Siegel J, et al. Genetics of trans-regulatory variation in gene expression[J]. *eLife*, 2018, 7:e35471. doi:10.7554/eLife.35471.
- [48] Yang C, Fagan AM, Perrin RJ, et al. Mendelian randomization and genetic colocalization infer the effects of the multi-tissue proteome on 211 complex disease-related phenotypes[J]. *Genome Med*, 2022, 14(1):140. doi:10.1186/s13073-022-01140-9.
- [49] Chen XK, Jiang GH, Zhao TJ, et al. Identification of potential drug targets for diabetic polyneuropathy through Mendelian randomization analysis[J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1): 147. doi: 10.1186/s13578-024-01323-4.
- [50] Chan G, White CC, Winn PA, et al. Trans-pQTL study identifies immune crosstalk between Parkinson and Alzheimer loci[J]. *Neurol Genet*, 2016, 2(4):e90. doi:10.1212/NXG.0000000000000090.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 房建宇, 宋世震. 基于多组学孟德尔随机化的胃癌关键血浆蛋白靶标发现与药物预测[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(4):735–744. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240488

Cite this article as: Fang JY, Song SZ. Identification of key plasma protein targets and drug prediction for gastric cancer based on multi-omics Mendelian randomization[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(4):735–744. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240488