DOI:10.12113/202108017

基于生物信息学的胃癌早期诊断预测模型研究

赵博璇,刘　明,李建伟*
(河北工业大学 人工智能与数据科学学院,天津 300401)

摘　要:利用 The Cancer Genome Atlas 和 Genotype-Tissue Expression 公共数据检索收集胃癌(Gastric cancer,GC)基因表达数据集,筛选与早期胃癌密切相关的基因并构建胃癌早期诊断预测模型。运用 Deseq2 软件包筛选早期胃癌差异基因,并对差异基因进行 GO 和 KEGG 富集分析。通过 STRING 数据库建立其蛋白质相互作用网络并利用 Cytoscape 软件提取关键子网得到候选关键基因,进一步利用 MedCalc 软件确认胃癌早期诊断关键基因。根据筛选得到的 10 个关键基因构建基于支持向量机、随机森林、朴素贝叶斯、K-近邻、极限梯度提升和自适应提升等六种算法的胃癌早期诊断预测模型,依据 ROC 曲线和准确率等评价指标对各个分类器模型进行评估,通过独立测试集验证得到极致梯度提升诊断预测模型为最优模型。本研究成果为提高结胃癌早期诊断的研究提供了新的思路和方法。

关键词:胃癌;关键基因;生物信息学;诊断预测模型;极限梯度提升
中图分类号:Q344+.13　　**文献标志码**:A　　**文章编号**:1672-5565(2022)04-274-10

Research on an early diagnosis and prediction model of gastric cancer based on bioinformatics

ZHAO Boxuan, LIU Ming, LI Jianwei*
(*School of Artificial Intelligence*, *Hebei University of Technology*, *Tianjin* 300401, *China*)

Abstract: Gastric cancer (GC) gene expression data were retrieved from the Cancer Genome Atlas and Genotype-Tissue Expression public databases. Genes closely related to early gastric cancer were screened and utilized to construct an early diagnosis and prediction model for gastric cancer. The differential genes of early gastric cancer were screened with Deseq2 software package, and GO and KEGG enrichment analyses were performed on the differential genes. The protein-protein interaction network of the differential genes was established with STRING database. The key subnetworks were extracted from the network to obtain candidate key genes by Cytoscape, and ten key genes were identified by MedCalc software. According to the ten key genes, six early diagnosis and prediction models of gastric cancer were constructed based on the algorithms of Support Vector Machine, Random Forest, Naive Bayes, K-nearest neighbor, XGBoost, and Adaptive Boosting. Each model was evaluated by ROC curve, accuracy rate, and other indicators. The diagnosis and prediction model based on XGBoost was verified as the optimal model by independent test set validation. The results of this study provide new ideas and methods for researchers to improve the efficiency of early diagnosis and prediction for gastric cancer.

Keywords: Gastric cancer; Key genes; Bioinformatics; Diagnosis and prediction model; XGBoost

胃癌是一种极为常见的恶性肿瘤,其发生于胃粘膜上皮细胞,在全球癌症死亡率排名中位居第二[1]。在我国,胃癌拥有较高的发病率和死亡率,位列我国恶性肿瘤的第三位,且全球新发胃癌病例中约有一半来自中国[2-3]。胃癌患者的早期症状不显著,难以引起人们重视,只有当肿瘤细胞增殖影响胃部正常功能时,患者才出现较为明显的症状。根据胃癌早期发病机制建立诊断预测模型,及早发现胃癌患者,可使患

收稿日期:2021-08-26;**修回日期**:2021-10-11.
基金项目:国家自然科学基金项目(No.62072154).
作者简介:赵博璇,女,硕士研究生,研究方向:生物信息学.E-mail: 15227107521@163.com.
*通信作者:李建伟,男,教授,研究方向:生物信息学.E-mail: lijianwei@hebut.edu.cn.

者避免错过早期治疗的最佳时机,辅以有效治疗可以极大提升胃癌患者的五年生存率。本研究通过生物信息学技术对胃癌基因表达数据进行特征处理,采用机器学习算法构建胃癌早期诊断预测模型,为胃癌早期诊断的研究提供了新思路和新方法。

随着高通量生物技术和生物信息学的迅猛发展,不断有学者根据人类基因表达谱数据对胃癌开展各种层面的研究。JIANG K 等通过对 GEO(Gene Expression Omnibus, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo)数据库中的 GSE29272 数据集进行研究,发现了 5 个可能代表胃癌的新型预后生物标志物(*ASPN*、*COL1A1*、*FN1*、*VCAN* 和 *MUC5AC*)[4]。Chen J 等人根据 TCGA(The Cancer Genome Atlas, TCGA, https://portal.gdc.cancer.gov)数据库中胃癌患者的遗传和临床数据,通过构建加权基因共表达网络分析,得到 7 个影响胃癌患者生存的基因(*PDGFRB*、*COL8A1*、*EFEMP2*、*FBN1*、*EMILIN1*、*FSTL1* 和 *KIRREL*)[5]。对人类胃癌组学数据的探索可为胃癌的预防、治疗和诊断提供强有力的帮助。本研究的工作流程主要包括数据下载与处理、胃癌早期诊断关键基因的筛选和诊断预测模型的构建 3 个部分。其中关键基因的筛选通过差异基因分析、PPI 网络分析和诊断效能分析等 3 个步骤完成,并对差异基因进行 GO 和 KEGG 富集分析。

1　数据与处理

1.1　数据描述与下载

TCGA 即癌症基因组图谱数据库,它从创建至今已收录了 30 多种类型癌症的基因组学数据,存储了丰富的与癌症相关的各类信息[6]。TCGA 数据库中胃癌基因表达数据由二代测序技术(RNA-seq)获得,用户利用官方下载工具 gdc-client,可下载基因表达丰度为 read count 值形式的原始表达数据,并可同时获得相关的临床数据。GTEx(Genotype-Tissue Expression, GTEx, https://gtexportal.org/home)名为基因型-组织表达数据库。截至 2015 年底,它已包括大约 900 名尸体捐赠者的大量尸检样本数据,涵盖 50 多个组织[7]。

在本研究中,从 TCGA 数据库中筛选得到 201 个胃癌样本,其中正常组织 32 个,早期胃癌组织样本为 169 个(56 例癌症 I 期,113 例癌症 II 期)。TCGA 数据库记录的正常组织测序结果较少,大量病人的正常组织测序数据并未包含在内,如胃癌正常组织样本量与癌组织早期样本量相差近 5 倍。为增加正常组织样本量,本研究通过 GTEx 数据库官网下载原始表达矩阵文件和样本信息文件,根据样本信息从表达矩阵中提取出 174 个正常胃部组织的基因表达数据。

1.2　数据预处理

对获得的 TCGA 和 GTEx 的胃癌原始表达数据集进行预处理,通过筛选同时存在于两个数据库的基因,最终得到二者的联合数据集。该数据集共包含 375 个样本,正常组织和胃癌早期组织样本分别为 206 个和 169 个(见表 1)。

表 1　基因表达数据集描述信息

Table 1　Description of gene expression dataset　(个)

数据库	正常组织样本数	早期癌组织样本数	样本总数
TCGA	32	169	201
GTEx	174	0	174
样本总数	206	169	375

2　方　法

2.1　差异表达分析

TCGA 和 GTEx 为不同平台的测序数据,其数据因获取的方式不同而存在批次差异,在进行差异分析前先进行批次效应处理[8]。本研究使用 R 平台(R 4.0.3, https://www.r-project.org)中自带去批次效益函数的 Deseq2 软件包对 TCGA 和 GTEx 联合数据集进行批次效益去除和差异表达基因(Differentially expressed genes, DEGs)筛选。Deseq2 软件包仅支持未经标准化的 read count 形式的数据类型[9],设置 $|\log_2 FC|>2$, Benjamini Hochberg 校正后的差异显著性阈值 $P.adj<0.05$。

2.2　富集分析

基因本体论(Gene Oncology, GO)分析被广泛应用于降低复杂性和全基因组的表达研究,其包括分子功能(Molecular Function, MF)、细胞组分(Cellular Component, CC)和生物过程(Biological process, BP)3 部分。KEGG 通路富集分析采用的是京都基因与基因组百科全书数据库((Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG),它是一个基因功能系统分析库,包括基因组、化学和系统功能等信息。本研究利用 R 语言的 clusterProfiler 软件包实现差异基因的 GO 和 KEGG 富集分析,富集筛选阈值设定为经 Benjamini Hochberg 校正后的 $P<0.05$。

2.3　PPI 网络分析

STRING 数据库(https://string-db.org)整合了蛋白质间所有已知关联和预测关联,包括物理相互作用和功能关联,从多个数据源收集评分证据,收录

了千万种蛋白质间的相互作用[10]。通过 STRING 数据库构建蛋白质间的相互作用(Protein-protein interaction,PPI)网络,可得到关系密切的蛋白基因集,有助于筛选关键基因。利用 Cytoscape (Cytoscape 3.7.0,https://cytoscape.org)软件中的 MCODE 插件搜索提取 PPI 网络中的关键子网,关键子网中的基因即可被认为是候选关键基因。

2.4 诊断效能分析

通过 MedCalc(MedCalc 19.1,https://www.medcalc.org)软件对候选关键基因的诊断能力进行评价分析。基于受试者工作特征曲线(Receiver Operating Characteristic,ROC)[11]、曲线下面积(AUC)、敏感性和特异性等指标可以评估关键基因的识别能力。随着 ROC 曲线下面积的增大,关键基因对胃癌早期识别能力逐渐增大,本研究设置 AUC 值大于 0.9 的基因可作为早期诊断关键基因。

2.5 诊断预测模型构建

使用 Python(Python 3.7.4,https://www.python.org)机器学习扩展包 scikit-learn 开发实现分别基于支持向量机(Support Vector Machines,SVM)[12]、随机森林(Random Forest,RF)[13]、朴素贝叶斯(Naive Bayes Model,NBM)[14]、K 近邻(K-Nearest Neighbor,KNN)[15]、极致梯度提升(eXtreme Gradient Boosting,XGBoost)[16]和自适应提升(Adaptive Boosting,AdaBoost)[17]的胃癌早期诊断预测模型。

2.6 模型验证与评估

不同算法训练得到的分类器模型在训练集上具有不同的表现,广泛应用的评价指标有:准确率(Accuracy)、精确率(Precision)、召回率(Recall)[18]、F1_score[19]、ROC 曲线和 AUC 值等。AUC 定义为 ROC 曲线下面积值,AUC 作为一个数值,其越大说明分类模型越好[20]。混淆矩阵常被用作二分类模型的评判指标[21]。

3 结果分析

3.1 差异表达分析

对于 TCGA 和 GTEx 联合数据集,通过 Deseq2 软件包进行批次效益去除并筛选差异表达基因,得到 1 524 个 DEGs,包含 735 个上调基因和 789 个下调基因,其火山图(见图 1)。

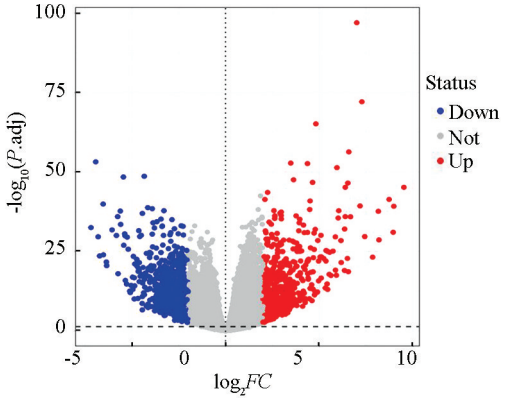


图 1 胃癌组织与正常组织间 DEGs 火山图

Fig.1 Volcano map of DEGs between gastric cancer tissue and normal tissue

3.2 GO 富集分析

通过 clusterProfiler 软件包对差异基因进行 GO 和 KEGG 功能富集分析。GO 富集分析结果中共包含 501 个条目,其中细胞组分条目 48 条,分子功能条目 125 条,生物过程条目 328 条。将 P.adjust 值按照升序排列,分别选取三部分前 10 条目进行展示(见图 2)。分析表明差异基因主要富集于生物过程上,包括表皮细胞分化、肌肉系统过程和皮肤发育等;细胞组分功能主要富集于细胞外基质、细胞顶端和转运复合体;分子功能主要富集于受体配体活性、信号受体及内肽酶活性,主要结果(见表 2)。

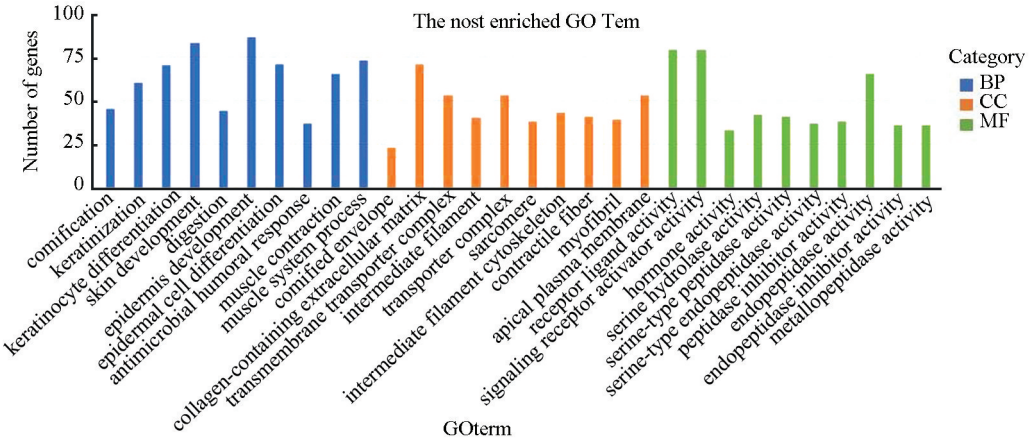


图 2 显著富集的 GO term

Fig.2 Significantly enriched GO terms

KEGG 通路富集分析结果中共包含 32 个条目,差异基因主要富集在神经活性配体-受体相互作用、细胞因子-细胞因子受体相互作用和 cAMP 信号等通路。将经 Benjamini Hochberg 校正后的 P 值按升序排列,选择前 10 条目进行气泡图绘制(见图 3)。表 3 全面地展示了将通路包含基因数量按照降序排列的前 10 条目结果。

表 2　GO 功能富集分析部分结果

Table 2　Partial results of GO function enrichment analysis

种类	条目	描述	*P* 值	校正 *P* 值	数量/个
BP	GO:0008544	epidermis development	1.32×10^{-16}	1.14×10^{-13}	86
BP	GO:0043588	skin development	3.23×10^{-18}	4.19×10^{-15}	83
BP	GO:0003012	muscle system process	3.75×10^{-11}	1.95×10^{-08}	73
BP	GO:0009913	epidermal cell differentiation	1.16×10^{-15}	8.62×10^{-13}	71
CC	GO:0062023	collagen-containing extracellular matrix	1.30×10^{-11}	3.41×10^{-09}	71
CC	GO:0045177	apical part of cell	4.53×10^{-06}	1.49×10^{-04}	57
CC	GO:1902495	transmembrane transporter complex	7.46×10^{-09}	1.30×10^{-06}	53
CC	GO:1990351	transporter complex	1.76×10^{-08}	1.85×10^{-06}	53
MF	GO:0048018	receptor ligand activity	6.58×10^{-12}	4.99×10^{-09}	79
MF	GO:0030546	signaling receptor activator activity	1.11×10^{-11}	4.99×10^{-09}	79
MF	GO:0004175	endopeptidase activity	2.28×10^{-08}	2.56×10^{-06}	65
MF	GO:0015267	channel activity	9.65×10^{-06}	3.39×10^{-04}	61

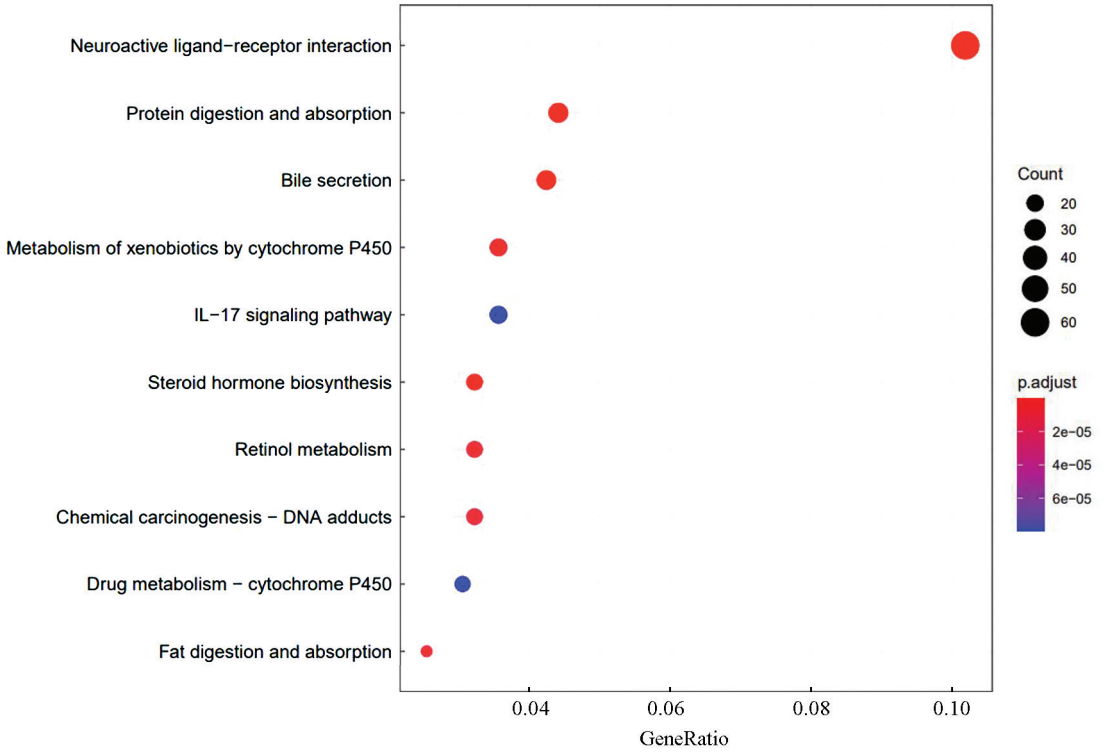


图 3　KEGG 通路富集分析气泡图

Fig.3　Bubble chart of KEGG pathway enrichment analysis

3.3　PPI 网络分析

利用 STRING 数据库对 1 524 个 DEGs 构建其 PPI 网络,并通过 Cytoscape 软件中的 MCODE 插件获得每个蛋白质相互作用子网的评分,按照得分递减顺序提取前两名的子网为关键子网(见图 4)。两个关键子网中共包含的 58 个基因作为胃癌早期诊断候选关键基因。

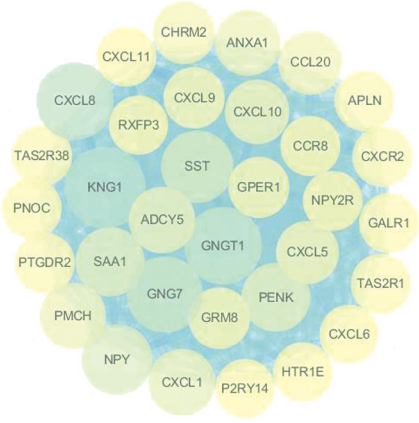
分别对两个关键子网中包含的基因进行 GO 功

能富集分析,富集分析结果表明关键子网 1 所包含的 33 个基因主要富集在生物过程上,包括粒细胞趋化、趋化因子介导信号通路和 G 蛋白耦联受体信号通路等;关键子网 2 所包含的 25 个基因主要富集于生物过程的角质细胞分化和交联肽。

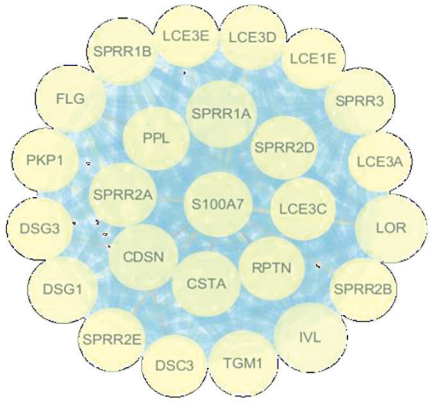
表 3 KEGG 通路富集分析部分结果

Table 3 Partial results of KEGG pathway enrichment analysis

条目	描述	*P* 值	校正 *P* 值	数量/个
hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	8.26×10^{-11}	2.45×10^{-08}	60
hsa04060	Cytokine-cytokine receptor interaction	1.77×10^{-04}	2.86×10^{-03}	39
hsa04024	cAMP signaling pathway	4.45×10^{-05}	9.40×10^{-04}	33
hsa04020	Calcium signaling pathway	2.37×10^{-03}	2.60×10^{-02}	30
hsa05207	Chemical carcinogenesis- receptor activation	2.94×10^{-03}	3.11×10^{-02}	27
hsa04974	Protein digestion and absorption	1.21×10^{-08}	1.19×10^{-06}	26
hsa04976	Bile secretion	2.12×10^{-09}	3.14×10^{-07}	25
hsa00980	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	9.36×10^{-08}	5.54×10^{-06}	21
hsa04657	IL-17 signaling pathway	2.69×10^{-06}	7.98×10^{-05}	21
hsa04972	Pancreatic secretion	3.62×10^{-05}	8.24×10^{-04}	20



(a)关键子网1



(b)关键子网2

图 4 关键子网的 PPI 网络图

Fig.4 PPI network of key subnetworks

3.4 诊断效能分析

基于基因表达数据,利用 MedCalc 软件对 58 个候选关键基因进行诊断效能分析,结果分别在图 5 中进行展示。提取 *AUC* 值大于 0.9 的基因,最终得到 10 个胃癌早期诊断关键基因,它们分别为 *CXCL*11、*CCR*8、*CXCL*9、*CXCL*10、*CXCL*1、*CCL*20、*CXCL*8、*CXCL*6、*APLN*、*HTR*1*E*。关键基因的诊断效能结果如表 4 所示,其敏感性和特异性均高于 70%。

表 4 基于关键基因的早期胃癌分类效果

Table 4 Classification effect of early gastric cancer based on key genes

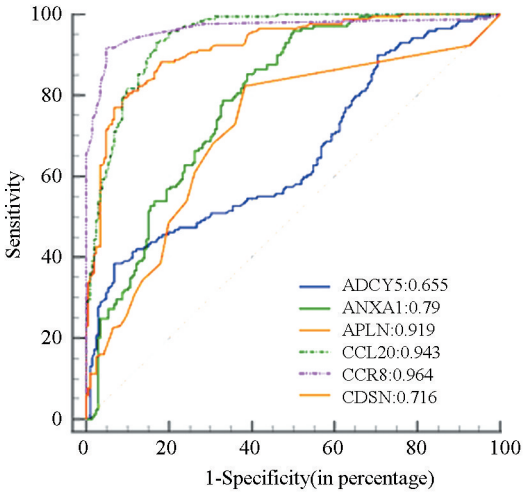
基因	准确率	敏感性/%	特异性/%	*P* 值
*CXCL*11	0.967	95.86	88.35	<0.001
*CCR*8	0.964	91.72	95.15	<0.001
*CXCL*9	0.962	92.9	86.41	<0.001
*CXCL*10	0.958	94.67	84.47	<0.001
*CXCL*1	0.953	91.12	84.47	<0.001
*CCL*20	0.943	93.49	82.52	<0.001
*CXCL*8	0.931	84.02	84.95	<0.001
*CXCL*6	0.923	97.57	84.47	<0.001
APLN	0.919	79.29	91.26	<0.001
*HTR*1*E*	0.901	88.76	71.84	<0.001

3.5　诊断预测模型构建

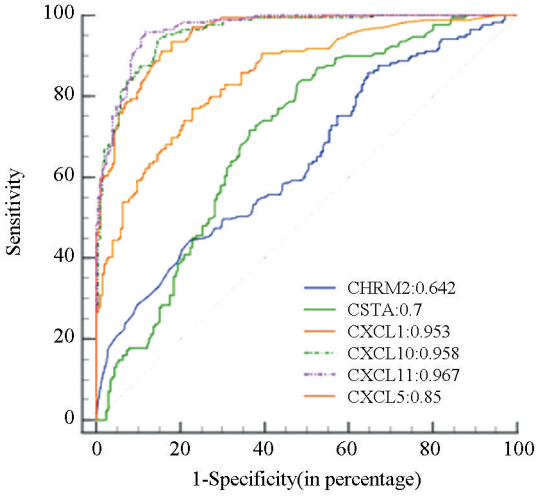
利用 10 个胃癌早期诊断关键基因构建胃癌的早期诊断模型,具体步骤如下:

1)提取出 10 个关键基因在 TCGA 联合 GTEx 数据集的表达值形成新的表达谱矩阵。

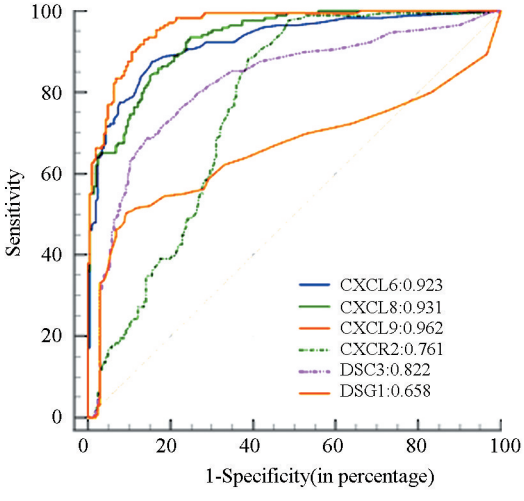
2)将来源于 TCGA 联合 GTEx 数据集的 169 个早期胃癌样本和 206 个正常样本分别随机提取 1/11 组成独立测试集,用于验证诊断预测模型的鲁棒性和泛化能力。独立测试集共包括 33 个样本,胃癌早期样本和正常样本数量分别为 15 个和 18 个,余下的 342 个样本用作训练集,流程(见图 6)。



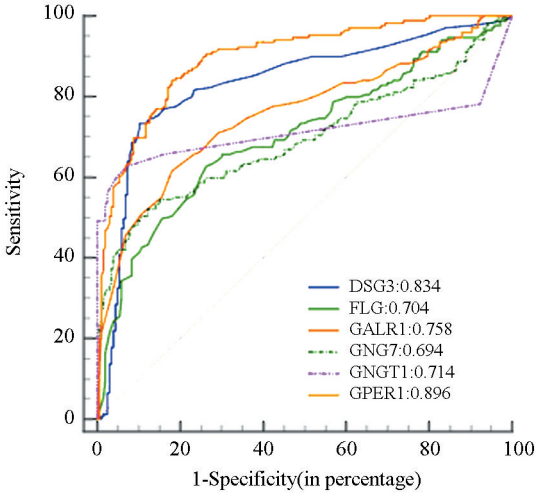
(a) ADCY5等基因ROC曲线



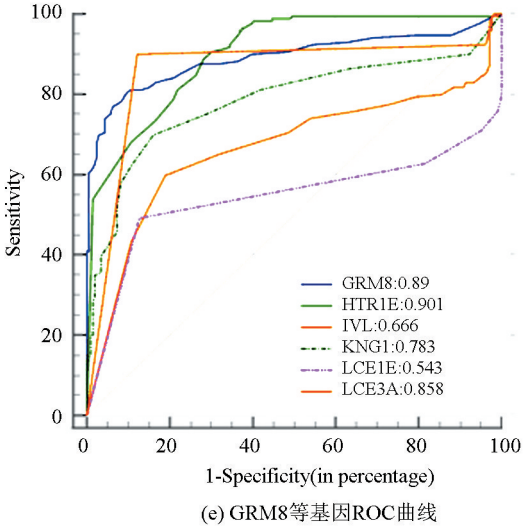
(b) CHRM2等基因ROC曲线



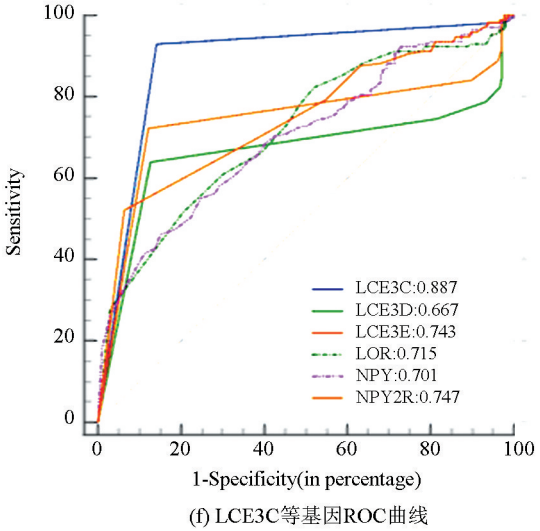
(c) CXCL6等基因ROC曲线



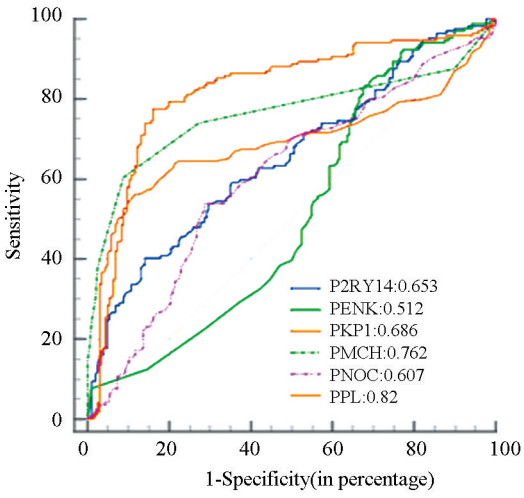
(d) DSG3等基因ROC曲线



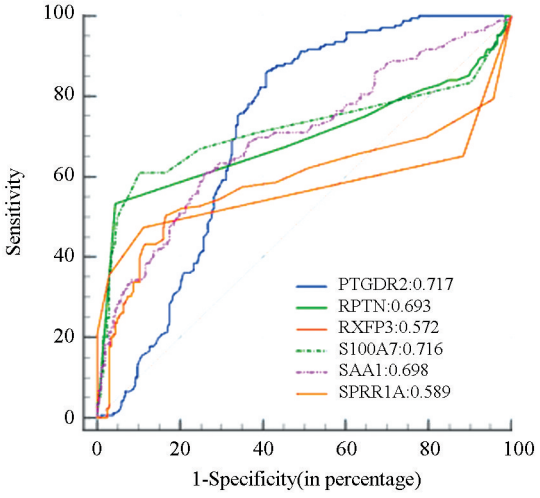
(e) GRM8等基因ROC曲线



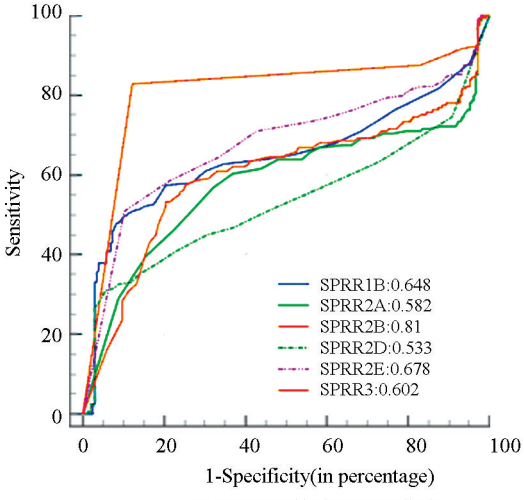
(f) LCE3C等基因ROC曲线



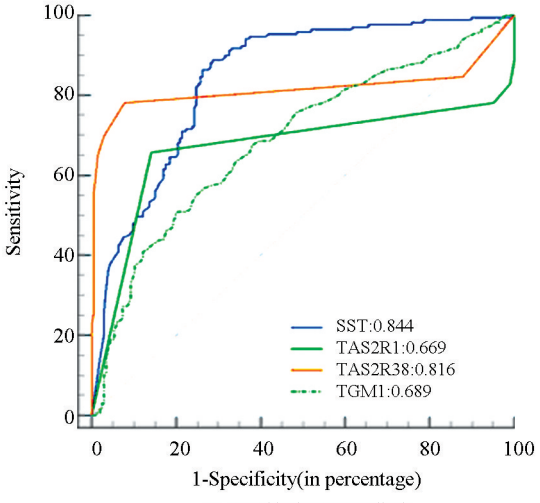
(g) P2RY14等基因ROC曲线



(h) PTGDR2等基因ROC曲线



(i) SPRR1B等基因ROC曲线



(j) SST等基因ROC曲线

图 5 候选关键基因 ROC 曲线

Fig.5 ROC curve of candidate key genes

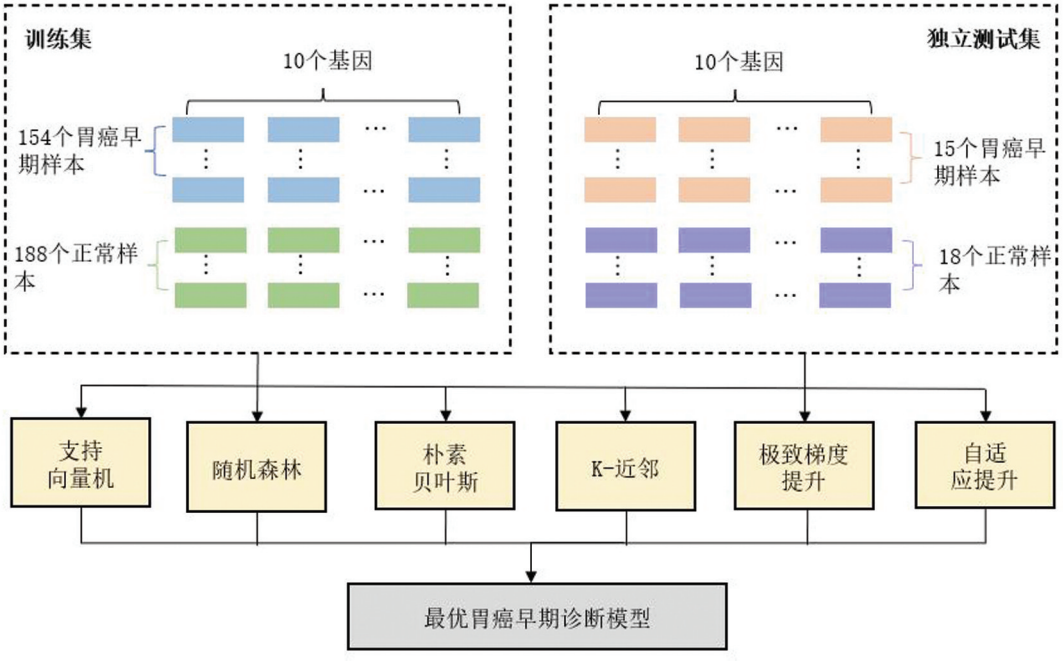


图 6 胃癌早期诊断预测模型流程图

Fig.6 Flow chart of early diagnosis and prediction model of gastric cancer

在含有 342 个样本的训练集上采用十折交叉验证法构建基于 SVM、RF、NBM、KNN、XGBoost、AdaBoost 6 种算法的诊断预测模型。在训练集中,SVM、RF、NBM、XGBoost、AdaBoost 5 种模型均具有十分优秀的表现,各个指标得分均高于 0.9,KNN 模型表现略微逊色(见表 5)。根据图 7 的 ROC 曲线图可知,各个模型均具有极高的 AUC 值。

在含有 33 个样本的独立测试集上对 6 个模型的预测性能进行验证。据表 6 可知各个模型性能均有一定程度的下降。图 8 的 ROC 曲线表明在独立测试集上各个模型仍然具有较高的 AUC 值。综合 6 个模型在训练集和独立测试集上的表现,在本研究中,研究性能最出色、鲁棒性最高和泛化能力最好的模型是基于极致梯度提升算法构建的胃癌诊断预测模型。

表 5　6 个模型在训练集中的评价指标

Table 5　Evaluation indicators of six models on training set

模型	准确率	精确率	召回率	平衡 F 分数
SVM	0.935 6	0.944 1	0.915 8	0.927 5
RF	0.956 1	0.946 5	0.960 8	0.951 5
NBM	0.961 9	0.938 9	0.980 4	0.958 6
KNN	0.894 6	0.965 9	0.797 1	0.865 3
XGBoost	0.967 8	0.969 5	0.960 8	0.963 7
AdaBoost	0.953 2	0.946 5	0.954 2	0.948 1

表 6　6 个模型在独立测试集中的评价指标

Table 6　Evaluation indicators of six models on independent test set

模型	准确率	精确率	召回率	平衡 F 分数
SVM	0.939 4	0.882 4	1.000 0	0.937 5
RF	0.939 4	0.882 4	1.000 0	0.937 5
NBM	0.909 1	0.833 3	1.000 0	0.909 1
KNN	0.909 1	0.875 0	0.933 3	0.933 2
XGBoost	0.939 4	0.933 3	0.933 3	0.933 3
Adaboost	0.939 4	0.882 4	1.000 0	0.937 5

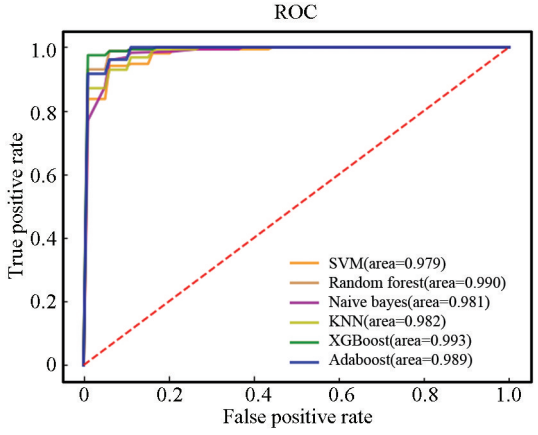


图 7　训练集 ROC 曲线

Fig.7　ROC curve of training set

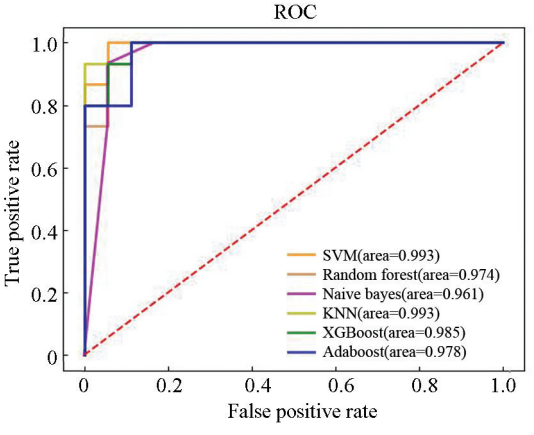


图 8　独立测试集 ROC 曲线

Fig. 8　ROC curve of independent test set

4　讨　论

通过检索公开数据库收集胃癌基因表达数据信息,利用生物信息学方法进行胃癌早期诊断关键基因的挖掘,最终得到 10 个关键基因(*CXCL*11、*CCR*8、*CXCL*9、*CXCL*10、*CXCL*1、*CCL*20、*CXCL*8、*CXCL*6、*APLN*、*HTR*1*E*)。

Wang H 等[22]通过多种生物信息学分析方法发现 CXCL11 与胃癌肿瘤免疫浸润显著相关,其高表达可以作为胃癌预后和肿瘤浸润的潜在生物标志物,为 EBVaGC 的免疫治疗提供了新视角。Jie Yi 等[23]对 TCGA 数据库中正常组织及胃癌组织数据进行统计分析,结果表明 CCR8 在胃癌组织中表达

上调,并与胃癌患者的不良生存相关。Zhang C 等[24]探索胃癌中程序性死亡配体 1(PD-L1)相关基因,体外实验验证阐明 CXCL9/10/11-CXCR3 通过激活胃癌细胞中的 STAT 和 PI3K-Akt 信号通路上调 PD-L1 的表达。Chen X 等[25]利用 qPCR 分析胃癌标本中 CXCL1 和 CXCL8 的表达,认为 CXCL1 和 CXCL8 通过与受体 CXCR2 结合协同参与胃癌细胞增殖、凋亡和迁移过程。相关临床数据表明 CXCL1 和 CXCL8 的低表达与胃癌不良预后的特征显著相关,包括 AFP 水平、肿瘤大小和 TNM 分期。Chen X 等[26]还通过研究 CXCL 家族与胃癌发展的关系,结论表明 CXCL6 梯度与 B 细胞的绝对数相关,CXCL 家族在胃癌的发病机制中具有重要作用,可以作为胃癌发展的标志物。

幽门螺杆菌感染相关的慢性炎症是胃癌的主要原因,Yin H 等[27]利用 TCGA 和 GEO 数据库,分析识别到 CCL20 为幽门螺杆菌感染相关的胃癌关键差异表达基因。Feng M 等[28]采集 270 名胃癌患者的肿瘤样本和匹配的相邻正常组织,其研究数据表明 APLN 的表达水平和肿瘤分化、淋巴结和远处转移密切相关,可以用作评估临床特征和预测胃癌患者的预后的标志。腹膜转移(PM)是胃癌治疗手术最常见的失败原因之一,Zhang J 等[29]利用差异分析识别到 HTR1E 为高风险 PM 患者的关键基因。

Alberto 等[30]通过研究从 32 名胃癌患者的冰冻肿瘤样本获得的基因表达谱数据,利用方差分析和差异表达分析等方法,得到了 3 个与淋巴结转移风险较高的胃癌关键基因(*Bik*、*aurora kinase B* 和 *eIF5A2*)。基于关键基因建立逻辑回归诊断预测模型用于预测淋巴结状态,该模型正确预测出 32 例胃癌患者中 30 例淋巴结状态,模型准确率为 93.75%。该胃癌诊断预测模型为极致梯度提升诊断预测模型,其在训练集和独立测试集准确率分别为 96.78% 和 93.94%,具有较好的预测效果。

5 结 论

通过生物信息学方法挖掘了胃癌早期诊断的 10 个关键基因,利用 MedCalc 软件分析可知,该 10 个关键基因对正常样本和胃癌早期样本具有较高的分类识别能力,可以作为早期胃癌诊断及研究的靶点。

本文特色之处在于基于关键基因的表达数据,通过分析多种机器学习算法,实现了诊断预测模型的构建,并最终选择了 XGBoost 诊断预测模型为最优模型。该模型在训练集和独立测试集上的具有最好的综合性能,可以作为一种无创性检查早期胃癌的手段,具有良好的应用前景。通过筛选关键基因构建了早期胃癌诊断预测模型,为提高胃癌早期诊断的研究提供了新的思路和方法。本研究不足之处在于对胃癌发生机制的研究不够深入全面,转录组学数据的分析并不能完全阐释机体总体变化;此外,本文研究内容仅为生物信息学诊断预测层面,缺少体内或体外实验支撑。在后续研究中,要加强与生物实验相结合,开发出更加实用、更加准确地胃癌早期诊断预测模型。

参考文献(References)

[1] MALIHA S K, EMA R R, GHOSH S K, et al. Cancer disease prediction using naive bayes, k-nearest neighbor and J48 algorithm[C]//Proceedings of the 2019 10th International Conference on Computing, Communication and Networking Technologies (ICCCNT). Kanpur: IEEE, 2019: 1-7. DOI:10.1109/ICCCNT45670.2019.8944686.

[2] 樊祥山, 陈杰, 薛卫成. 基于癌组织的生物标志物病理学检测有助于进展期胃癌患者个体化精准诊治[J]. 中华病理学杂志, 2021, 50(2): 84-89. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20200701-00517.
FAN Xiangshan, CHEN Jie, XUE Weicheng. Accurate diagnosis and individualized treatment of advanced gastric cancer: pathological detection of biomarkers based on cancer tissue samples[J]. Chinese Journal of Pathology, 2021, 50(2): 84-89. DOI:10.3760/cma.j.cn112151-20200701-00517.

[3] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015 年中国恶性肿瘤流行情况分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019, (1): 19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.
ZHENG Rongshou, SUN Kexin, ZHANG Siwei, et al. Report of cancer epidemiology in China, 2015[J]. Chinese Journal of Oncology, 2019, (1): 19-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2019.01.005.

[4] JIANG K, LIU H, XIE D, et al. Differentially expressed genes ASPN, COL1A1, FN1, VCAN and MUC5AC are potential prognostic biomarkers for gastric cancer[J]. Oncology Letters, 2019, 17(3): 3191-3202. DOI: 10.3892/ol.2019.9952.

[5] CHEN J, WANG X, HU B, et al. Candidate genes in gastric cancer identified by constructing a weighted gene co-expression network[J]. PeerJ, 2018, 6: e4692. DOI: 10.7717/peerj.4692.

[6] SETTINO M, CANNATARO M. Survey of main tools for querying and analyzing TCGA Data[C]//Proceedings of the 2018 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). Madrid: IEEE, 2018: 1711-1718. DOI:10.1109/BIBM.2018.8621270.

[7] CARITHERS L J, MOORE H M. The genotype-tissue expression (GTEx) project[J]. Biopreservation and Biobank-

ing, 2015, 13(5): 580-585. DOI:10.1038/ng.2653.

[8]GOH W W B, WANG W, WONG L. Why batch effects matter in omics data, and how to avoid them[J]. Trends in Biotechnology, 2017, 35(6): 498-507. DOI:10.1016/j.tibtech.2017.02.012.

[9]LOVE M I, HUBER W, ANDERS S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2[J]. Genome Biology, 2014, 15(12): 550. DOI:10.1186/s13059-014-0550-8.

[10]SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein-protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. Nucleic Acids Research, 2021, 49(D1): D605-D612. DOI: 10.1093/nar/gkaa1074.

[11]OBUCHOWSKI N A, BULLEN J A. Receiver operating characteristic (ROC) curves: review of methods with applications in diagnostic medicine[J]. Physics in Medicine and Biology, 2018, 63(7): 07TR01. DOI:10.1088/1361-6560/aab4b1.

[12]GHADDAR B, NAOUM-SAWAYA J. High dimensional data classification and feature selection using support vector machines[J]. European Journal of Operational Research, 2018, 265(3): 993-1004. DOI:10.1016/j.ejor.2017.08.040.

[13]QI Y. Random forest for bioinformatics[J]. Ensemble Machine Learning, 2012: 307-323. DOI:10.1007/978-1-4419-9326-7_11.

[14]YU J, PING P, WANG L, et al. A novel probability model for lncRNA-disease association prediction based on the naïve bayesian classifier[J]. Genes, 2018, 9(7): 345. DOI:10.3390/genes9070345.

[15]OKFALISA, GAZALBA I, MUSTAKIM, et al. Comparative analysis of k-nearest neighbor and modified k-nearest neighbor algorithm for data classificatio[C]//Proceedings of the 2017 2nd International conferences on Information Technology, Information Systems and Electrical Engineering (ICITISEE). Yogyakarta: IEEE, 2017: 294-298. DOI:10.1109/ICITISEE.2017.8285514.

[16]OGUNLEYE A,WANG Q G. XGBoost model for chronic kidney disease diagnosis[J]. IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, 2020, 17(6): 2131-2140. DOI:10.1109/tcbb.2019.2911071.

[17]CHOKKA A,RANI K S. AdaBoost with feature selection using iot to bring the paths for somatic mutations evaluation in cancer[M]. Internet of Things and Personalized Healthcare Systems, 2019: 51-63. DOI:10.1007/978-981-13-0866-6_5.

[18]JING X, PENG W, CHEN Y, et al. A novel deep flexible neural forest model for classification of cancer subtypes based on gene expression data[J]. IEEE Access, 2019, 7: 22086-22095. DOI:10.1109/ACCESS.2019.2898723.

[19]LI Y, WU J, WU Q. Classification of breast cancer histology images using multi-size and discriminative patches based on deep learning[J]. IEEE Access, 2019,7:21400-21408. DOI:10.1109/ACCESS.2019.2898044.

[20]JIANG X, LI J, KAN Y, et al. MRI based radiomics approach with deep learning for prediction of vessel invasion in early-stage cervical cancer[J]. IEEE/ACM Transactions on Computational Biology and Bioinformatics, 2021,18(3): 995-1002. DOI:10.1109/tcbb.2019.2963867.

[21]CAELEN O. A Bayesian interpretation of the confusion matrix[J]. Annals of Mathematics and Artificial Intelligence, 2017,81(3/4):1-22. DOI:10.1007/s10472-017-9564-8.

[22]WANG H, ZHOU L, YANG Y, et al. Screening and identification of key genes in EBV-associated gastric cancer based on bioinformatics analysis[J]. Pathology Research and Practice 2021, 222(4): 153439. DOI:10.1016/j.prp.2021.153439.

[23]YI J, JIANG S J. Dysregulation of CCL18/CCR8 axis predicts poor prognosis in patients with gastric cancer[J]. European Journal of Inflammation, 2018, 16. DOI: 10.1177/2058739218796887.

[24]ZHANG C,LI Z, XU L, et al. CXCL9/10/11, a regulator of PD-L1 expression in gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2018, 18(1): 462. DOI: 10.1186/s12885-018-4384-8.

[25]CHEN X, JIN R, CHEN R, et al. Complementary action of CXCL1 and CXCL8 in pathogenesis of gastric carcinoma[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2018, 11(2): 1036-1045. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6958037/.

[26]CHEN X,CHEN R, JIN R, et al. The role of CXCL chemokine family in the development and progression of gastric cancer[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2020, 13(3):484-492.

[27]YIN H, CHU A, LIU S, et al. Identification of DEGs and transcription factors involved in H. pylori-associated inflammation and their relevance with gastric cancer[J]. PERRJ,2020,8(S1): e9223. DOI:10.7717/peerj.9223

[28]FENG M, YAO G, YU H, et al. Tumor apelin, not serum apelin, is associated with the clinical features and prognosis of gastric cancer[J]. BMC Cancer, 2016, 16(1):794. DOI:10.1186/s12885-016-2815-y.

[29]ZHANG J, HUANG J Y, CHEN Y N, et al. Whole genome and transcriptome sequencing of matched primary and peritoneal metastatic gastric carcinoma[J]. Scientific Reports, 2015, 5:13750. DOI:10.1038/srep13750.

[30]ALBERTO M, SIMONE M, CLAUDIO B, et al. Gene expression profile of primary gastric cancer: towards the prediction of lymph node status[J]. Annals of Surgical Oncology, 2006. DOI:10.1245/s10434-006-9090-0.