

• 论 著 •

肥胖相关子宫内膜腺癌关键基因筛选研究*

杨春雪^{1,2}, 谭丽萍^{1,2}, 陈义凤^{1,2}, 陈雪梅^{1,2}, 何俊琳^{1,2}, 王应雄^{1,2}, 高茹菲^{1,2,△}

(1. 重庆医科大学公共卫生学院, 重庆 400016; 2. 生殖与发育教育部国际联合实验室, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 探讨肥胖相关子宫内膜腺癌的生物标志物, 并进一步分析其在子宫内膜腺癌中的预后意义。**方法** 在癌症基因组图谱(TCGA)数据库中检索 407 例子宫内膜腺癌或腺癌患者的基因表达数据, 在基因表达综合数据库中检索肥胖基因表达数据集 GSE12050, 筛选肥胖相关子宫内膜腺癌的差异基因和关键基因, 对关键基因进行功能富集分析。**结果** 对 TCGA 数据库中子宫内膜腺癌基因表达数据进行基因差异表达分析, 获得差异基因 5 479 个; 对 GSE12050 数据集中肥胖基因表达数据进行差异分析, 获得差异基因 171 个。GO 功能富集分析显示, 差异基因主要涉及 NADP 代谢过程、含胶原蛋白的细胞外基质和内肽酶活力等功能; KEGG 通路富集分析显示, 差异基因主要涉及谷胱甘肽代谢、碳代谢和戊糖磷酸等途径。肥胖相关子宫内膜腺癌发生、发展相关基因为 COL11A1、DBI、EGFL6、SFRP1、FMO2 等, 其中 COL11A1、DBI 基因对子宫内膜腺癌的预后效果更准确。关键基因 MANIA 网络分析显示, 肥胖相关子宫内膜腺癌关键基因涉及 NADP 代谢过程、蛋白质氧化、氧化还原酶活等功能。癌症组织 DBI 相关蛋白丰度表达量高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。子宫内膜腺癌组织 DBI 基因表达量高于癌旁组织, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** COL11A1 和 DBI 基因在子宫内膜腺癌尤其是与肥胖相关的子宫内膜腺癌中发挥着重要作用, 或许可以作为肥胖相关子宫内膜腺癌早期诊断、精准治疗、预测预后的指标。

[关键词] 肥胖; 子宫内膜腺癌; 差异基因; 关键基因

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.21.003

中图法分类号:R737.33

文章编号:1009-5519(2024)21-3615-010

文献标识码:A

Screening of key genes in obesity-related endometrial adenocarcinoma*

YANG Chunxue^{1,2}, TAN Liping^{1,2}, CHEN Yifeng^{1,2}, CHEN Xuemei^{1,2},
HE Junlin^{1,2}, WANG Yingxiong^{1,2}, GAO Rufe^{1,2,△}

(1. College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Reproductive and Developmental Joint Laboratory of International Cooperation,
the Ministry of Education, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the biomarkers of obesity-related endometrial adenocarcinoma, and to further analyze its prognostic significance in endometrial adenocarcinoma. **Methods** The gene expression data of 407 patients with endometrial adenoma or adenocarcinoma were retrieved from the Cancer Genome Atlas (TCAG) database, and the obesity gene expression dataset GSE12050 was retrieved from the Gene Expression Omnibus database. The differential genes and key genes of obesity-related endometrial adenocarcinoma were screened, and the functional enrichment analysis of key genes was performed. **Results** A total of 5 479 differential genes were obtained in the TCGA database and 171 differential genes were obtained in the GSE12050 data set. GO functional enrichment analysis showed that the differential genes were mainly involved in NADP metabolic process, extracellular matrix containing collagen and endopeptidase activity. KEGG pathway enrichment analysis showed that the differential genes were mainly involved in glutathione metabolism, carbon metabolism and pentose phosphate pathway. The genes related to the occurrence and development of

* 基金项目:重庆市自然科学基金面上项目(cstc2020jcyj-msxmX0041)。

作者简介:杨春雪(1997—),硕士研究生,主要从事女性生殖疾病研究。△ 通信作者, E-mail: gao_ru_fei@cqmu.edu.cn。

obesity-related endometrial adenocarcinoma are COL11A1, DBI, EGFL6, SFRP1, FMO2, etc. Among them, COL11A1 and DBI genes are more accurate for the prognosis of endometrial adenocarcinoma. MANIA network analysis of key genes showed that the key genes of obesity-related endometrial adenocarcinoma were involved in NADP metabolic process, protein oxidation, oxidoreductase activity and other functions. The expression of DBI-related protein abundance in cancer tissues was higher than that in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The expression of DBI gene in endometrial adenocarcinoma was higher than that in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion** COL11A1 and DBI genes play an important role in endometrial adenocarcinoma, especially in obesity-related endometrial adenocarcinoma, and may be used as indicators for early diagnosis, precise treatment and prognosis prediction of obesity-related endometrial adenocarcinoma.

[Key words] Obesity; Endometrial adenocarcinoma; Differential genes; Key genes

子宫内膜腺癌是女性中第六大常见癌症,是一种发生在子宫内膜的上皮恶性肿瘤^[1],临床表现为不规则阴道出血、腹胀、疼痛等^[2-3]。2020 年,全球有 41.7 万例新确诊的子宫内膜腺癌患者,其发病率在全球范围内呈上升趋势^[4-5]。在过去 30 年中,子宫内膜腺癌总发病率上升了 132%,其风险因素主要是肥胖和人口老龄化^[6]。有研究表明,在 20 种最常见的肿瘤类型中,子宫内膜腺癌与肥胖的关系最为密切,患者体重指数(BMI)每增加 5 kg/m²,患癌症的风险就会增加 54%^[7],且 BMI 大于 40 kg/m² 的女性患子宫内膜腺癌的风险为 10%~15%^[8]。

在许多发展中国家和发达国家中,超重和肥胖的流行率急剧增加,在女性群体中更是普遍。研究发现,全世界育龄妇女的肥胖率正在上升,预计到 2025 年全世界将有 20% 的肥胖妇女^[9]。相关研究发现,肥胖造成了一种促炎环境,即以高循环水平的 C 反应蛋白、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子-α 为主的促炎环境,该促炎环境可能是肥胖增加子宫内膜腺癌风险的机制^[10]。随着肥胖率的增加,子宫内膜腺癌的临床诊断和治疗也越来越具有挑战。因此,需要更多的研究来为高危妇女提供初级预防,并优化子宫内膜腺癌患者生存率。

近年来,微阵列和高通量测序等研究方法被应用于探究癌症生物标志物,一些癌症标志物被应用于癌症的诊断、治疗和预后^[11]。目前,有研究基于癌症基因组图谱(TCGA)数据库筛选出与子宫内膜腺癌相关的糖酵解途径上的 B3GALT6、DCN 等 9 个基因^[12]。然而,与肥胖相关的子宫内膜腺癌的标志基因还没有被完全了解。因此,本研究基于 TCGA 数据库的子宫内膜腺癌或腺瘤的基因表达数据和基因表达综合(GEO)数据库的肥胖数据集 GSE12050,利用 DESeq 和 edgeR 筛选差异基因,随后进行基因本体

(GO) 功能分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析和蛋白质-蛋白质相互作用(PPD)网络分析等生物信息学分析方法,发现与肥胖相关子宫内膜腺癌诊断和预后的相关指标,为肥胖相关子宫内膜腺癌的防治提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 数据来源 在 TCGA 数据库(GDC1.0 版本, <https://portal.gdc.cancer.gov/>)中检索 407 例子宫内膜腺瘤或腺癌患者的基因表达数据,检索关键词为“corpus uteri, TCGA-UCEC, adenomas and adenocarcinomas, transcriptome profiling, Gene Expression Quantification”。在 GEO 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)中检索肥胖基因表达数据集 GSE12050,检索关键词为“obesity, female”。

1.2 方法

1.2.1 基因差异表达分析 为了识别子宫内膜腺癌和对照组,以及肥胖(BMI > 30 kg/m²)和对照组(BMI < 25 kg/m²)的差异基因,采用 R 语言的 limma 包^[13]和 edgeR 包^[14]分别对 2 组数据进行基因差异表达分析,采用 pheatmap 包(<http://CRAN.R-project.org/package=pheatmap>)和 ggplot2 包(<https://CRAN.R-project.org/package=ggpubr>)绘制差异基因热图和火山图。采用本杰明-霍赫伯格方法调整原始 P 值,以控制错误发现率(FDR)。子宫内膜腺癌差异基因筛选标准为 |logFC| ≥ 1 和 adj. $P < 0.05$,肥胖差异基因筛选标准为 |logFC| ≥ 0.585 和 adj. $P < 0.05$ 。

1.2.2 肥胖相关子宫内膜腺癌的差异基因鉴定和 GO 功能、KEGG 通路富集分析 采用 R 语言的 VennDiagram 包^[15]将子宫内膜腺癌和肥胖症中表达上调的差异基因重叠,表达下调的差异基因重叠,获得肥胖相关子宫内膜腺癌表达上调和下调的差异基因。采用 R 语言 clusterProfiler 包^[16]对筛选的核心

基因进行 GO 功能富集分析和 KEGG 通路富集分析, 条件为 $P < 0.05$ 。

1.2.3 肥胖相关子宫内膜腺癌关键基因鉴定及关键基因 MANIA 网络分析 采用 STRING 数据库构建差异基因的 PPI 网络, 利用 Cytoscape 的插件 cytoHubba^[17] 计算 Degree 值, 找到网络中的关键基因。在 Gene MANIA 数据库 (<http://genemania.org>) 中对关键基因进行 MANIA 网络分析。Gene MANIA 数据库用于生成有关基因功能的假设、分析基因列表和确定基因的优先级^[18]。

1.2.4 关键基因相关性分析和受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 利用子宫内膜腺癌数据集验证关键基因在不同分级阶段子宫内膜腺癌中的表达水平。根据 TCGA 分级标准将子宫内膜腺癌患者分为 3 级 (G1、G2 和 G3), 使用 R 语言的 limma、ggpubr 包 (<https://CRAN.R-project.org/package=ggpubr>) 将不同阶段关键基因的表达水平绘制成盒状图。采用 R 语言的 timeROC 包^[19] 分析关键基因 ROC 曲线。

1.2.5 泛癌差异分析 TIMER2.0 (<http://timer.comp-genomics.org/>) 是肿瘤免疫相关数据库, 使用 6 种最先进的算法, 为 TCGA 或用户提供的肿瘤概况提供更可靠的免疫浸润水平估计^[20]。采用 TIMER2.0 对关键基因进行泛癌差异分析, 分析关键基因在正常组织和多种癌症组织中的表达情况。

1.2.6 关键基因与肿瘤微环境的相关性分析 肿瘤微环境中有很多细胞, 包括肿瘤细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞、免疫细胞、可溶性蛋白甚至囊泡和细胞外基质等, 肿瘤微环境显著影响着肿瘤的诊断、生存结局和临床治疗敏感性。肿瘤免疫单细胞中心 (TISCH2) 是专注于肿瘤微环境的单细胞 RNA 测序数据库。TISCH2 数据库在单细胞水平方面提供详细的细胞类型注释, 使不同肿瘤类型的肿瘤微环境得以被探索。本研究应用 TISCH2 开放获取工具^[21] 在单细胞水平上评估关键基因和肿瘤免疫微环境特征之间的联系, 分析参数为 Gene: DBI; Cell-type annotation: Cell type (major-lineage); Cancer type: UCEC (Uterine Corpus Endometrial Carcinoma); Cell type included in datasets: No parameter set; Lineage for calculating correlation: All lineage; Treatment: No treatment; Primary/Metastatic: Primary。

1.2.7 关键基因相关蛋白在子宫内膜腺癌和癌旁组织中的丰度表达差异分析 CPTAC 数据库 (<https://proteomics.cancer.gov/programs/cptac>) 可查

看和分析不同肿瘤类型中的基因表达情况和基因在不同肿瘤类型中的表达情况, 发现潜在的标志物或靶点。通过该数据库访问蛋白组数据, 利用 cProSite 工具分析关键基因相关蛋白在子宫内膜腺癌和癌旁组织中的丰度差异。该工具侧重于肿瘤和正常组织中不同蛋白质和 mRNA 之间的比较和相关性分析。分析条件为 Tumor Types: Uterine Cancer; Dataset: Relative Protein Abundance; Analysis: Tumor vs Nomal Tissue; Gene: DBI。

1.3 统计学处理 采用 R4.3.0 软件、cytoscape3.10.1 软件进行统计学分析。计数资料以例数或百分比表示; 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基因差异表达分析结果 对 TCGA 数据库中子宫内膜腺癌基因表达数据进行基因差异表达分析, 获得差异基因 5 479 个, 包括 2 823 个表达下调基因和 2 656 个表达上调基因 (图 1A、B)。对 GSE12050 数据集中肥胖基因表达数据进行差异分析, 获得差异基因 171 个, 包括 68 个表达下调基因和 103 个表达上调基因 (图 1C、D)。

2.2 差异基因鉴定和功能、通路富集分析结果 将子宫内膜腺癌和肥胖症中表达下调的差异基因重叠, 获得 14 个交集基因 (图 2A); 将子宫内膜腺癌和肥胖症中表达上调的差异基因重叠, 获得 19 个交集基因 (图 2B)。对肥胖相关子宫内膜腺癌的 33 个差异基因进行 GO 功能富集分析, 结果显示, 差异基因主要涉及 NADP 代谢过程、含胶原蛋白的细胞外基质和内肽酶活力等功能 (图 2C)。KEGG 通路富集分析显示, 差异基因主要涉及谷胱甘肽代谢、碳代谢和戊糖磷酸等途径 (图 2D)。

2.3 关键基因筛选和 MANIA 网络分析结果 利用 STRING 构建肥胖相关子宫内膜腺癌差异基因的 PPI 网络, 于 cytoscape 进行可视化, 表达上调和下调的差异基因见图 3A。基于 cytoscape 中的 cytoHubba 插件计算基因的 Degree 值, 并取前 10 个基因 (COL11A1、LOXL2、SFRP1、IDH1、FMO2、PGD、DBI、EGFL6、NRCAM、TALDQ1) 作为关键基因 (图 3B), 其中 COL11A1、LOXL2、IDH1、PGD、DBI、EGFL6、NRCAM 7 个基因表达上调, 其余 3 个基因表达下调。关键基因 MANIA 网络分析显示, 肥胖相关子宫内膜腺癌关键基因涉及 NADP 代谢过程、蛋白质氧化、氧化还原酶活等功能 (图 3C)。

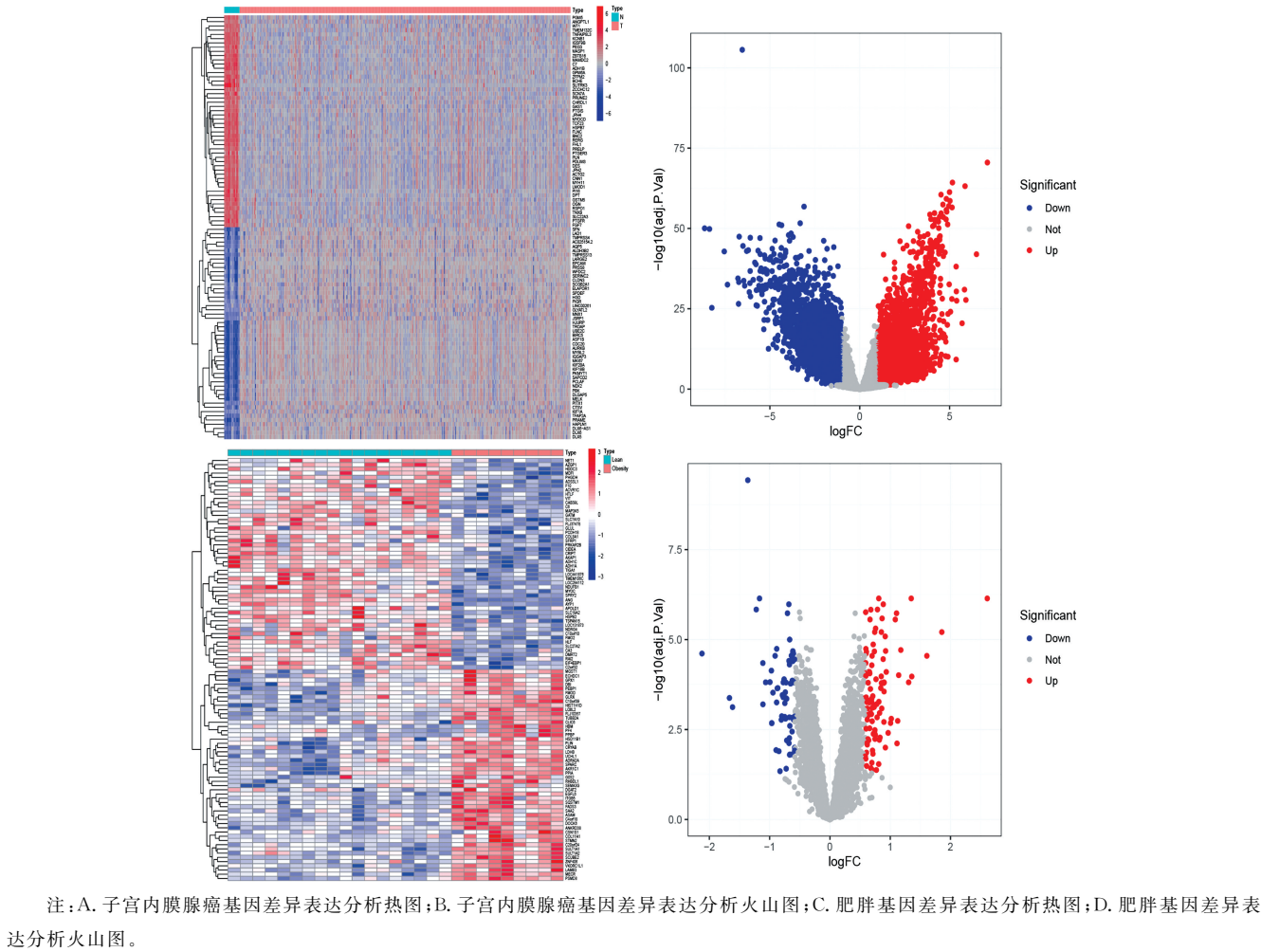


图 1 子宫内膜腺癌和肥胖基因差异表达分析

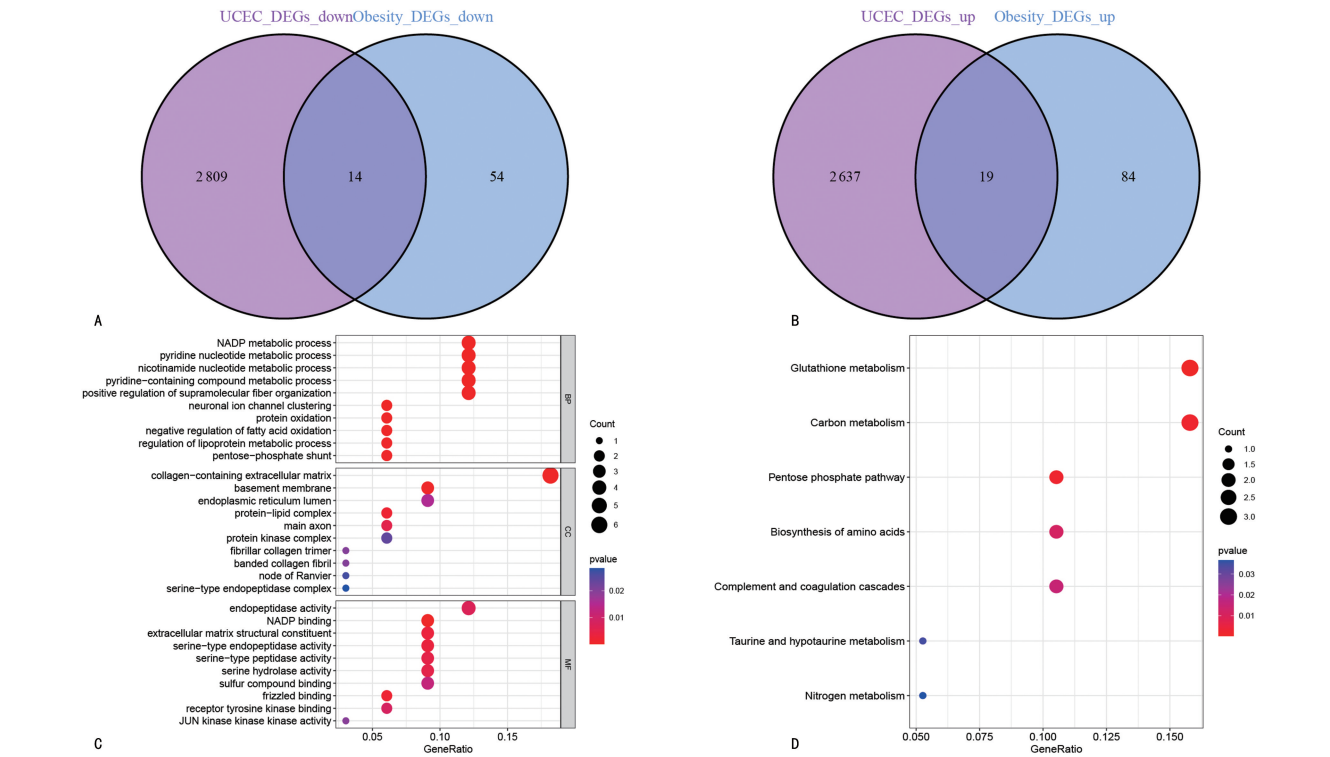
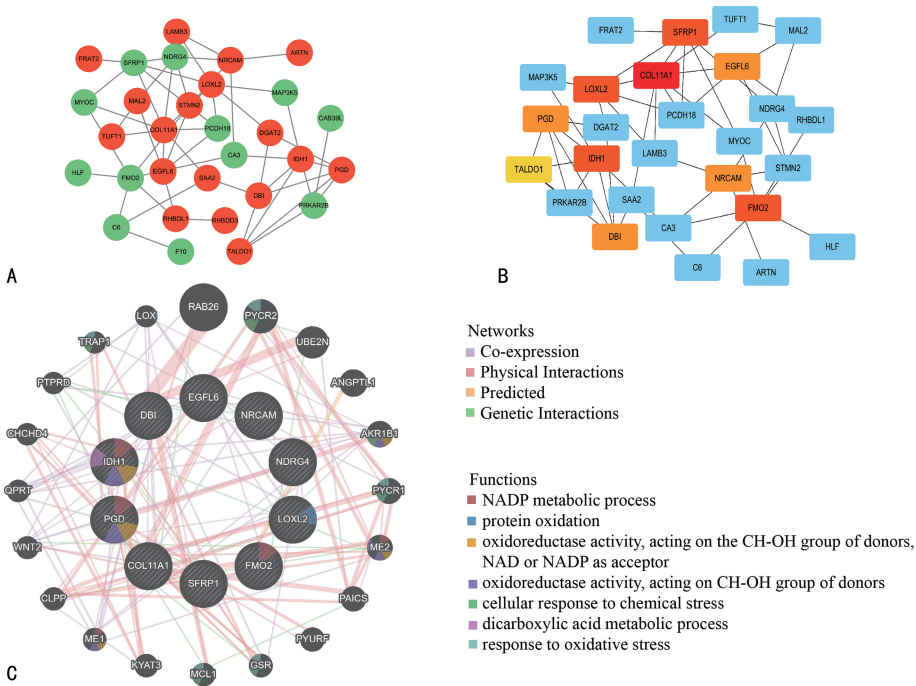


图 2 肥胖相关子宫内膜腺癌差异基因鉴定及功能通路富集分析



注:A. 肥胖相关子宫内膜癌差异基因 PPI 网络;B. 肥胖相关子宫内膜癌关键基因鉴定;C. 肥胖相关子宫内膜癌关键基因 MANIA 网络分析。

图 3 肥胖相关子宫内膜癌的关键基因鉴定和关键基因 MANIA 网络分析

2.4 关键基因相关性分析和 ROC 曲线分析结果 COL11A1、DBI、EGFL6 基因表达量随癌症分级增加而增加 ($P < 0.05$), SFRP1、FMO2 表达量随癌

症分级增加而减少 ($P < 0.05$)。ROC 曲线显示, COL11A1 和 DBI 更能准确预测子宫内膜癌患者的 5 年生存率。见图 4、5。

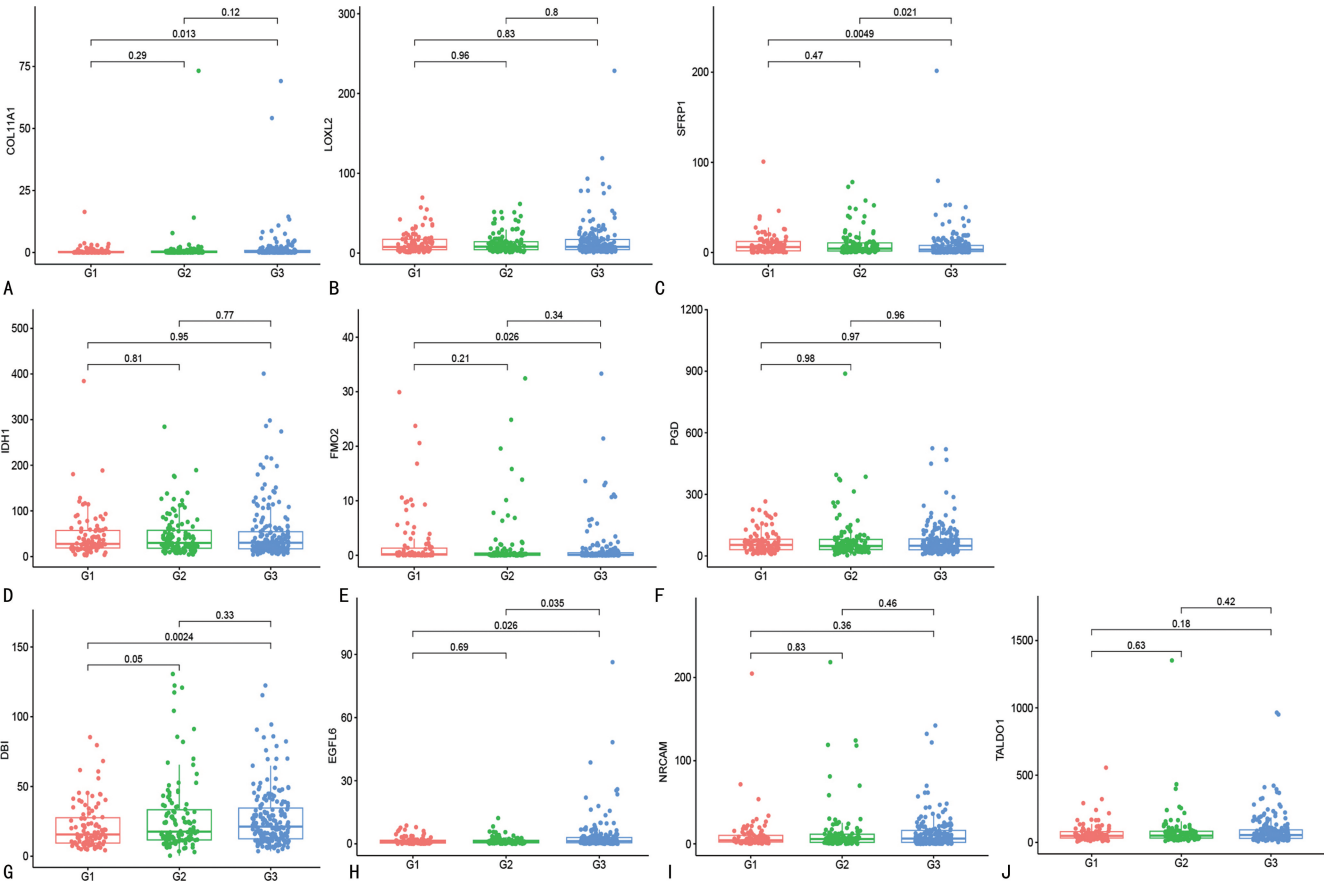


图 4 肥胖相关子宫内膜癌的关键基因相关性分析

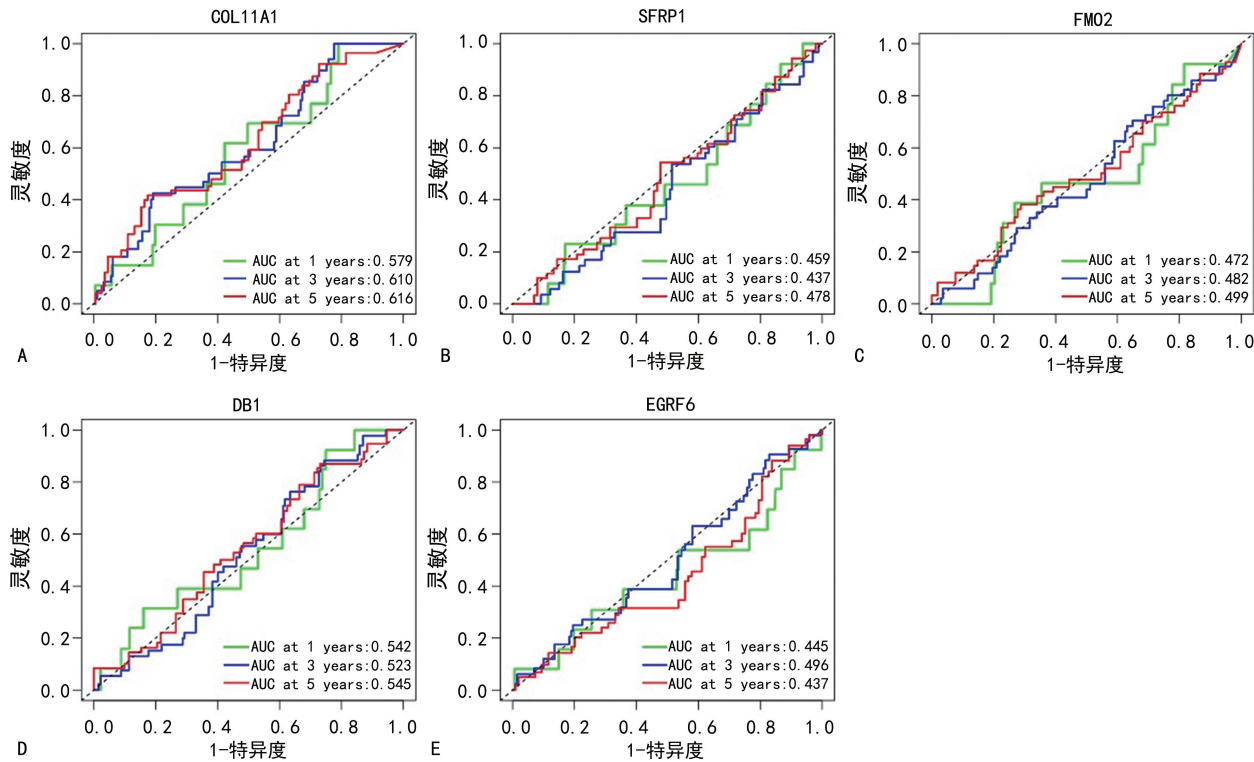
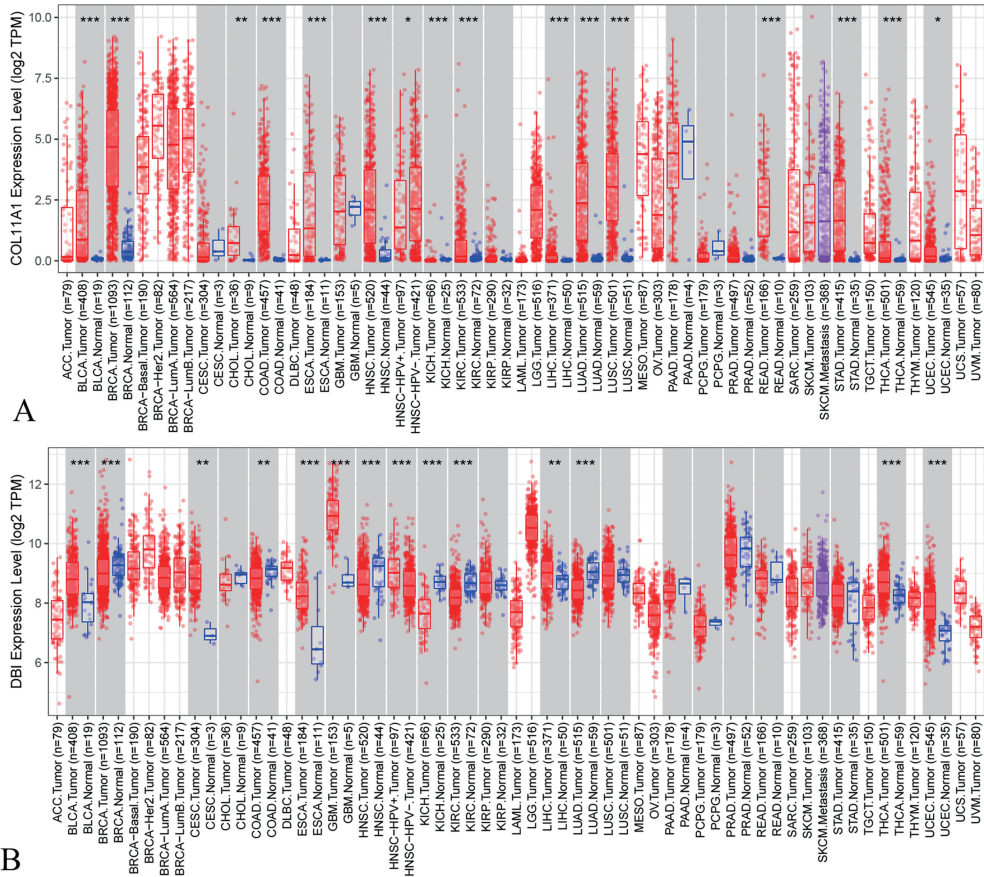


图 5 肥胖相关子宫内膜癌的核心基因 ROC 曲线分析

2.5 泛癌差异分析结果 相对于正常组织，COL11A1 基因在多种癌症组织中的表达量更高，如子宫内膜腺癌、膀胱尿路上皮癌和乳腺浸润癌等(图

6A)。相对于正常组织，DBI 基因在多种癌症组织中的表达量更高，如子宫内膜腺癌、膀胱尿路上皮癌和多形成性胶质细胞瘤等(图 6B)。



注: A. COL11A1 基因泛癌差异分析; B. DBI 基因泛癌差异分析。

图 6 泛癌差异分析

2.6 关键基因与肿瘤微环境的相关性分析结果 DBI 在基质细胞和免疫细胞中有不同的表达水平(图 7A)。在 UCEC-GSE139555 数据集中,DBI 在 T 细胞和成纤维细胞中表达(图 7B)。在 UCEC-

GSE154763 数据集中,DBI 在肥大细胞、树突状细胞、单核细胞-巨噬细胞和浆细胞样树突细胞中表达(图 7C)。

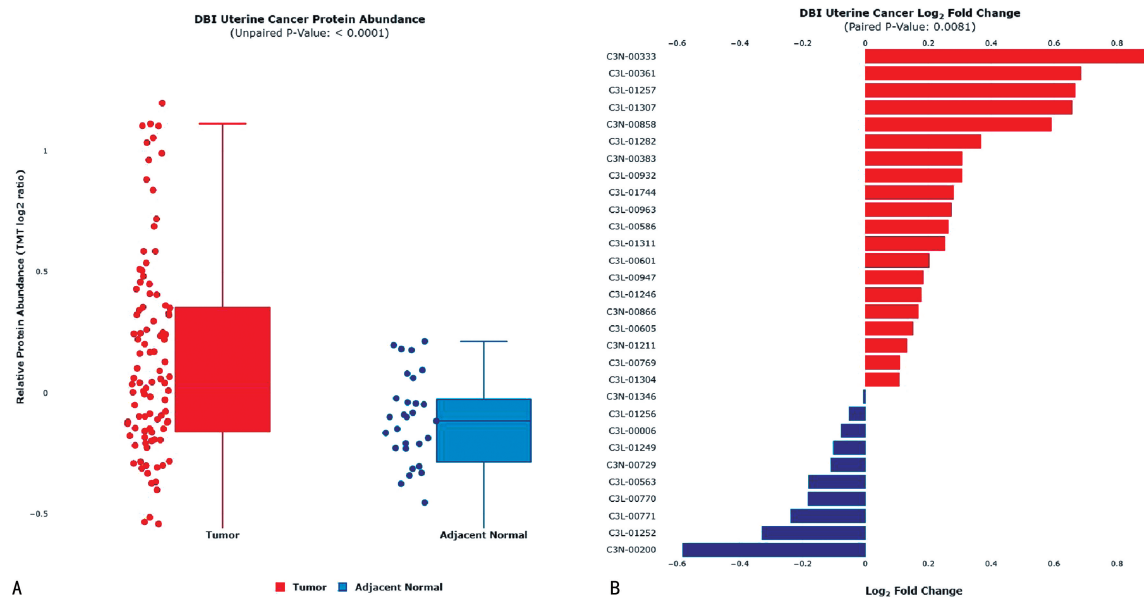


注: A. DBI 在不同数据集的不同细胞中的表达情况; B、C. 基于 GSE139555 和 GSE154763 数据集的 DBI 在不同细胞中的表达情况。

图 7 TISCH2 数据库 DBI 与肿瘤微环境在单细胞水平上的相关性

2.7 关键基因相关蛋白在子宫内膜腺癌和癌旁组织中的丰度表达差异分析结果 子宫内膜腺癌组织 DBI 相关蛋白丰度表达量高于癌旁组织,差异有统计

学意义($P<0.01$)。子宫内膜腺癌组织 DBI 基因表达量高于癌旁组织,差异有统计学意义($P<0.01$)。见图 8。



注：A. 子宫内膜癌组织和癌旁组织 DBI 相关蛋白丰度差异分析；B. DBI 基因表达量在子宫内膜癌组织和癌旁组织中差异倍数图。

图 8 DBI 相关蛋白在子宫内膜癌组织和癌旁组织中的丰度表达差异分析

3 讨 论

子宫内膜癌发病率在全球范围内呈上升趋势。目前,国内外研究学者对子宫内膜癌的发病机制尚未完全探索清楚。国内研究显示,肥胖、年龄、绝经情况、淋巴结浸润等因素与子宫内膜癌患者预后有关^[22-23]。国外研究显示,肥胖,代谢,生殖因素和遗传因素是子宫内膜癌的风险因素^[24]。临床上,肥胖伴子宫内膜癌患者预后比非肥胖患者差^[25],因此,鉴定肥胖相关子宫内膜癌的生物标志物对于筛查高危女性、对子宫内膜癌患者进行风险分层、制定个体化治疗方案及评估预后非常有价值。本研究基于TCGA数据库和GEO数据库的人群数据集筛选肥胖相关子宫内膜癌的差异基因和关键基因,对关键基因进行功能、通路富集分析,并从临床预后、肿瘤微环境和蛋白质组学方面分析关键基因的预后意义,结果提示,COL11A1、DBI基因在子宫内膜癌尤其是与肥胖相关的子宫内膜癌中发挥着重要作用。

COL11A1基因是Ⅺ型胶原蛋白 alpha 1 链编码基因,其在子宫内膜癌中的相关研究较少见。在其他癌症中,COL11A1 阳性免疫染色在乳腺癌、结肠癌、膀胱癌和卵巢癌的小活检组织中可作为肿瘤浸润的准确预测指标^[26]。在乳腺癌、结直肠癌和胰腺癌中,COL11A1 表达呈进行性增加^[27]。COL11A1 主要由癌症相关成纤维细胞亚群表达和分泌,可调节肿瘤代谢表型来促进癌细胞迁移和转型^[28]。本研究对肥胖相关子宫内膜癌关键基因的GO功能、KEGG富集分析显示,COL11A1 基因可能通过参与NADP代谢和谷胱甘肽代谢等多种代谢途径影响肥胖伴子

宫内膜腺癌的发生、发展。本研究在 TISCH2 数据库中对该基因进行分析,结果提示“*No significant correlated genes*”,这说明 COL11A1 基因与子宫内膜癌微环境相关检验 $P > 0.05$ 或绝对相关系数小于 0.2。基于 CPTAC 数据库对 COL11A1 基因相关蛋白在子宫内膜癌组织和癌旁组织中的丰度表达差异进行分析,结果提示“*No data available*”。这说明 COL11A1 在子宫内膜癌中的蛋白组学和作用机制有待深入研究。DBI 基因编码地西洋结合抑制因子。研究发现,肥胖个体的酰基辅酶 A 结合蛋白 (ACBP)/DBI 水平异常高,与肥胖人群的脐周脂肪表达高水平的 ACBP/DBI mRNA 有关^[29],DBI/ACBP 定位于细胞内时参与调节脂肪酸代谢,而在细胞外则扮演地西洋结合蛋白的角色^[30],DBI/ACBP 可能在 BMI 中起重要作用^[31]。本研究结果显示,DBI 在子宫内膜癌的免疫细胞和基质细胞中高表达,基于 CPTAC 数据库的分析也显示该基因相关蛋白在子宫内膜癌中高表达,提示 DBI 与肿瘤微环境密切相关,并可能通过多种细胞及调控相关蛋白对肿瘤发生、发展产生影响,也可能通过调节脂肪酸代谢等途径影响肥胖相关子宫内膜癌发生、发展。

综上所述,肥胖相关子宫内膜癌发生、发展相关的基因为 COL11A1、DBI、EGFL6、SFRP1、FMO2 基因,其中 COL11A1、DBI 基因在子宫内膜癌尤其是与肥胖相关的子宫内膜癌中发挥着重要作用,其可通过参与脂肪酸代谢、NADP 代谢等多种代谢途径对肥胖相关子宫内膜癌发生、发展产生影响。COL11A1、DBI 基因或许可作为肥胖相关子宫内膜

癌早期诊断、精准治疗、预测预后的指标。

参考文献

[1] CROSBIE E J, KITSON S J, MCALPINE J N, et al. Endometrial cancer[J]. Lancet, 2022, 399 (10333): 1412-1428.

[2] CLARKE M A, LONG B J, DEL MAR MORILLO A, et al. Association of endometrial cancer risk with postmenopausal bleeding in women: A systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Intern Med, 2018, 178 (9): 1210-1222.

[3] FRIAS-GOMEZ J, BENAVENTE Y, PONCE J, et al. Sensitivity of cervico-vaginal cytology in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis [J]. Cancer Cytopathol, 2020, 128(11): 792-802.

[4] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, 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.

[5] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.

[6] GU B, SHANG X, YAN M, et al. Variations in incidence and mortality rates of endometrial cancer at the global, regional, and national levels, 1990 – 2019 [J]. Gynecol Oncol, 2021, 161 (2): 573-580.

[7] AUNE D, NAVARRO ROSENBLATT D A, CHAN D S, et al. Anthropometric factors and endometrial cancer risk: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies [J]. Ann Oncol, 2015, 26 (8): 1635-1648.

[8] CROSBIE E J, ZWAHLEN M, KITCHENER H C, et al. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: A meta-analysis[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2010, 19(12): 3119-3130.

[9] POSTON L, CALEYACHETTY R, CNATTINGIUS S, et al. Preconceptional and maternal obesity: Epidemiology and health consequences[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(12): 1025-1036.

[10] NAQVI A, MACKINTOSH M L, DERBYSHIRE A E, et al. The impact of obesity and bariatric surgery on the immune microenvironment of the endometrium[J]. Int J Obes (Lond), 2022, 46(3): 605-612.

[11] CHEN Y, HUANG W, OUYANG J, et al. Identification of anoikis-related subgroups and prognosis model in liver hepatocellular carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(3): 5478.

[12] LIU J, LI S, FENG G, et al. Nine glycolysis-related gene signature predicting the survival of patients with endometrial adenocarcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 183.

[13] RITCHIE M E, Phipson B, Wu D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(7): e47.

[14] ROBINSON M D, MCCARTHY D J, SMYTH G K. EdgeR: A Bioconductor package for differential expression analysis of digital gene expression data[J]. Bioinformatics, 2010, 26(1): 139-140.

[15] CHEN H, BOUTROS P C. VennDiagram: A package for the generation of highly-customizable Venn and Euler diagrams in R[J]. BMC Bioinformatics, 2011, 12: 35.

[16] YU G, WANG L G, HAN Y, et al. ClusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters[J]. Omics, 2012, 16(5): 284-287.

[17] CHIN C H, CHEN S H, WU H H, et al. cytoHubba: Identifying hub objects and sub-networks from complex interactome[J]. BMC Syst Biol, 2014, 8(Suppl 4): S11.

[18] FRANZ M, RODRIGUEZ H, LOPES C, et al. GeneMANIA update 2018 [J]. Nucleic Acids Res, 2018, 46(W1): W60-W64.

[19] BLANCHE P, DARTIGUES J F, JACQMIN-GADDA H. Estimating and comparing time-dependent areas under receiver operating characteristic curves for censored event times with competing risks[J]. Stat Med, 2013, 32(30):

5381-5397.

[20]

LI T, FU J, ZENG Z, et al. TIMER2. 0 for analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(W1):W509-W514.

[21]

SUN D, WANG J, HAN Y, et al. TISCH: A comprehensive web resource enabling interactive single-cell transcriptome visualization of tumor microenvironment [J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1):D1420-d1430.

[22]

周远利, 李丹青, 杨英捷. I 型子宫内膜腺癌预后的影响因素分析[J]. *贵州医科大学学报*, 2023, 48(9):1088-1091.

[23]

莫紫文, 李培源, 张应亮. 影响子宫内膜腺癌患者复发的高危因素及预防措施探讨[J/CD]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2023, 7(17):102-105.

[24]

RAGLAN O, KALLIALA I, MARKOZANNES G, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature [J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(7):1719-1730.

[25]

KITSON S, RYAN N, MACKINTOSH M L, et al. Interventions for weight reduction in obesity to improve survival in women with endometrial cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 2(2):Cd012513.

[26]

FREIRE J, GARCÍA-BERBEL P, CAMELO B, et al. Usefulness of COL11A1 as a prognostic marker of tumor infiltration[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9):578.

[27]

BIN LIM S, CHUA M L K, YEONG J P S, et al. Pan-cancer analysis connects tumor matrix to immune response[J]. *NPJ Precis Oncol*, 2019, 3:15.

[28]

NALLANTHIGHAL S, HEISERMAN J P, CHEON D J. Collagen type XI alpha 1 (COL11A1): A novel biomarker and a key player in cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(5):254.

[29]

BRAVO-SAN PEDRO J M, SICA V, MARTINS I, et al. Acyl-coa-binding protein is a lipogenic factor that triggers food intake and obesity[J]. *Cell Metab*, 2019, 30(4):754-767.

[30]

BRAVO-SAN PEDRO J M, SICA V, MARTINS I, et al. Cell-autonomous, paracrine and neuroendocrine feedback regulation of autophagy by DBI/ACBP (diazepam binding inhibitor, acyl-CoA binding protein): The obesity factor [J]. *Autophagy*, 2019, 15(11):2036-2038.

[31]

JOSEPH A, CHEN H, ANAGNOSTOPOULOS G, et al. Effects of acyl-coenzyme A binding protein (ACBP)/diazepam-binding inhibitor (DBI) on body mass index[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(6):599.

(收稿日期:2024-03-07 修回日期:2024-07-11)

(上接第 3614 页)

health: An overview[J]. *Microb Pathog*, 2020, 149:104344.

[13]

DIKEOCHA I J, AL-KABSI A M, CHIU H T, et al. Faecalibacterium prausnitzii ameliorates colorectal tumorigenesis and suppresses proliferation of HCT116 colorectal cancer cells[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5):1128.

[14]

GAO Y, XU P, SUN D, et al. Faecalibacterium prausnitzii abrogates intestinal toxicity and promotes tumor immunity to increase the efficacy of dual CTLA4 and PD-1 checkpoint blockade[J]. *Cancer Res*, 2023, 83(22):3710-3725.

[15]

UEDA A, SHINKAI S, SHIROMA H, et al. Identification of faecalibacterium prausnitzii strains for gut microbiome-based intervention in Alzheimer's-type dementia [J]. *Cell Rep Med*, 2021, 2(9):100398.

[16]

KANG D W, ADAMS J B, COLEMAN D M, et al. Long-term benefit of microbiota transfer therapy on autism symptoms and gut microbiota[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):5821.

[17]

LOUGHMAN A, PONSONBY A L, O'HELY M, et al. Gut microbiota composition during infancy and subsequent behavioural outcomes [J]. *EBioMedicine*, 2020, 52:102640.

(收稿日期:2024-02-26 修回日期:2024-07-23)