

基于多数据库分析FM01在胃癌中的表达、临床意义及生物学功能

林 倩¹, 姜文凯², 常伟平^{2*}

¹西安医学院研究生工作部, 陕西 西安

²西安医学院第一附属医院普通外科, 陕西 西安

收稿日期: 2026年8月21日; 录用日期: 2026年9月14日; 发布日期: 2026年9月23日

摘 要

目的: 探讨FM01基因在胃癌组织中的表达特征、与临床病理参数的关系, 分析其与肿瘤进展相关信号通路、肿瘤微环境的关联, 评估其作为胃癌潜在的预后标志物和有待进一步研究的治疗靶点的价值。方法: 采用生物信息学方法分析FM01在胃癌中的表达及其与患者生存的关系。运用GSEA、GO、KEGG富集分析解析FM01相关的功能通路。使用ESTIMATE算法和ssGSEA进行免疫浸润分析。结果: 在TCGA和GEO数据库中, FM01在肿瘤组织中的表达均显著高于正常组织。与T1、Stage I、G1~G2分级的胃癌患者相比, T2~T4、Stage II~IV、G3分级胃癌组织中FM01表达水平显著升高。Kaplan-Meier生存分析显示, FM01高表达组患者的总生存期和疾病特异性生存期均显著短于低表达组。多因素Cox回归分析显示FM01高表达是胃癌患者不良预后的独立风险因素。ESTIMATE算法显示, FM01高表达组的基质评分、免疫评分及ESTIMATE评分均显著更高。免疫细胞浸润分析表明, FM01表达与巨噬细胞、调节性T细胞的浸润丰度呈正相关。GO、KEGG富集分析显示, FM01共表达基因富集于细胞外基质组织、PI3K-Akt、Wnt等肿瘤相关通路。GSEA进一步证实, FM01高表达与ECM-受体相互作用、PD-1/CTLA-4免疫检查点以及PI3K-Akt、JAK-STAT和MAPK等信号通路的激活状态呈正相关。结论: FM01基因在胃癌中高表达, 与临床病理特征及患者预后相关。FM01可能参与基质重塑、免疫抑制的多维调控网络, 参与胃癌恶性进展, 凸显了其作为胃癌潜在的预后标志物和有待进一步研究的治疗靶点的价值。

关键词

FM01基因, 肿瘤微环境, 免疫抑制, 基质重塑, 信号通路

The FM01 Expression, Clinical Significance and Biological Functions in Gastric Cancer Based on Multi-Database Analysis

Qian Lin¹, Wenkai Jiang², Weiping Chang^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 林倩, 姜文凯, 常伟平. 基于多数据库分析 FM01 在胃癌中的表达、临床意义及生物学功能[J]. 临床医学进展, 2026, 16(9): 2225-2236. DOI: 10.12677/acm.2026.1693267

Abstract

Objective: To investigate the expression characteristics of the flavin-containing monooxygenase 1 (FMO1) gene in gastric cancer (GC) tissues, its association with clinicopathological parameters, and its correlation with tumor-progress-related signaling pathways and tumor microenvironment, so as to evaluate its value as a potential prognostic biomarker and a therapeutic target to be further studied for GC. **Methods:** Bioinformatics methods were employed to analyze FMO1 expression in GC and its relationship with patient survival. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA), Gene Ontology (GO), and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were utilized to elucidate FMO1-associated functional pathways. Immune cell infiltration was assessed using the ESTIMATE algorithm and single-sample GSEA (ssGSEA). **Results:** In both The Cancer Genome Atlas and Gene Expression Omnibus databases, FMO1 expression was significantly higher in tumor tissues compared to adjacent normal tissues. Compared to patients with T1 stage, Stage I, or G1~G2 grade, FMO1 expression levels were significantly elevated in GC tissues from patients with T2~T4 stages, Stage II~IV, or G3 grade. Kaplan-Meier survival analysis revealed that patients with high FMO1 expression had significantly shorter overall survival and disease-specific survival than those with low expression. Multivariate Cox regression analysis identified high FMO1 expression as an independent risk factor for poor prognosis in GC patients. The ESTIMATE algorithm showed significantly higher stromal, immune, and ESTIMATE scores in the high FMO1 expression group. Immune cell infiltration analysis indicated a positive correlation between FMO1 expression and the infiltration abundance of macrophages and regulatory T cells. GO and KEGG enrichment analyses demonstrated that FMO1-co-expressed genes were enriched in tumor-related pathways such as extracellular matrix organization, PI3K-Akt signaling, and Wnt signaling. GSEA further confirmed that high FMO1 expression was positively correlated with the activation status of ECM-receptor interaction, PD-1/CTLA-4 immune checkpoints, as well as PI3K-Akt, JAK-STAT and MAPK signaling pathways. **Conclusion:** The FMO1 gene is highly expressed in GC and is associated with clinicopathological features and patient prognosis. FMO1 may participate in the multi-dimensional regulatory network of stromal remodeling and immunosuppression to facilitate malignant progression of gastric cancer, highlighting its value as a potential prognostic biomarker and a therapeutic target to be further studied for gastric cancer.

Keywords

FM01 Gene, Tumor Microenvironment, Immunosuppression, Extracellular Matrix Remodeling, Signal Transduction

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胃癌作为一种常见的消化系统癌症，发病率和死亡率居高不下。根据 GLOBOCAN 2022 数据统计显

示,在全球癌症相关死亡原因中,胃癌位居前五[1]。目前胃癌治疗以手术切除结合辅助化疗为主,但术后多数会复发、转移[2]。免疫治疗目前广泛应用与恶性肿瘤治疗,但由于肿瘤微环境的异质性,其在胃癌中的效果并不理想[3]。因此,需要寻找胃癌新型的生物标记物,从而指导临床诊断与治疗。含黄素单加氧酶 1 (Flavin-containing Monooxygenase 1, FMO1)是 FMO 基因家族成员之一,主要参与含硫化合物氧化,也在脂质代谢中发挥作用[4]-[6]。目前关于 FMO1 在胃癌中的临床意义及其调控胃癌肿瘤微环境的机制还需进一步研究。因此,本研究基于生物信息学分析,探讨 FMO1 基因在胃癌组织中的表达特征、与临床病理参数的关系及其调控肿瘤进展的分子机制,明确其作为胃癌预后生物标志物和治疗靶点的潜在价值。

2. 材料与方法

2.1. 数据来源

从癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA, <https://portal.gdc.cancer.gov/>)数据库下载胃腺癌的转录组学测序数据和对应的临床资料,最终纳入 375 例胃癌标本和 32 例对应的癌旁样本;同时纳入基因型-组织表达(Genotype-Tissue Expression, GTEx)数据库的 174 例正常胃样本。从基因表达综合(Gene Expression Omnibus, GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)数据库检索并下载胃癌相关数据集,包括 GSE19826、GSE29272、GSE54129、GSE65801 和 GSE118916。所有转录组表达数据均经过标准化处理。

2.2. 基因集富集分析(Gene Set Enrichment Analysis, GSEA)

GSEA 用于判断预先定义的基因集合在两组间(基因高表达和低表达组)的基因表达谱中是否呈现协同一致的上调或下调,从而识别出与表型相关的功能通路[7]。将 TCGA 里的胃癌样本按 FMO1 表达量分为高、低表达两组,利用“clusterProfiler”包进行 GSEA,以“c2.cp.all.v2022.1.Hs.symbols.gmt”为参考基因集。富集评分标准化采用加权算法。显著性标准为:标准化富集评分绝对值 > 1 ,错误发现率 < 0.25 ,调整后 P 值 < 0.05 。

2.3. 基因本体论(Gene Ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析

利用 GO 和 KEGG 数据库进行功能富集分析。GO (<http://geneontology.org/>)和 KEGG (<https://www.kegg.jp/>)是常见的生物信息学数据库[8][9]。采用 R 语言“clusterProfiler”程序包对差异表达基因进行 GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析。将差异基因作为输入基因进行分析,以调整后 P 值 < 0.05 及错误发现率 < 0.25 为显著富集的条目。其中差异表达基因是指根据 FMO1 mRNA 表达量中位数分为高低表达组后,采用“DESeq2”进行差异分析得到的基因。根据调整后 P 值 < 0.05 及 $|\log_2FC| > 1$ 为差异基因。

2.4. 免疫浸润分析

使用 R 语言“ESTIMATE”包计算每个肿瘤样本的免疫评分、基质评分和 ESTIMATE 综合评分,该算法基于特定基因集的表达水平,来分别推断肿瘤组织中免疫细胞与基质细胞的相对比例。通过 R 语言“GSVA”包进行单样本基因集富集分析(Single-Sample Gene Set Enrichment Analysis, ssGSEA),从而对每个样本进行免疫细胞浸润程度的量化[10]。

2.5. 统计学方法

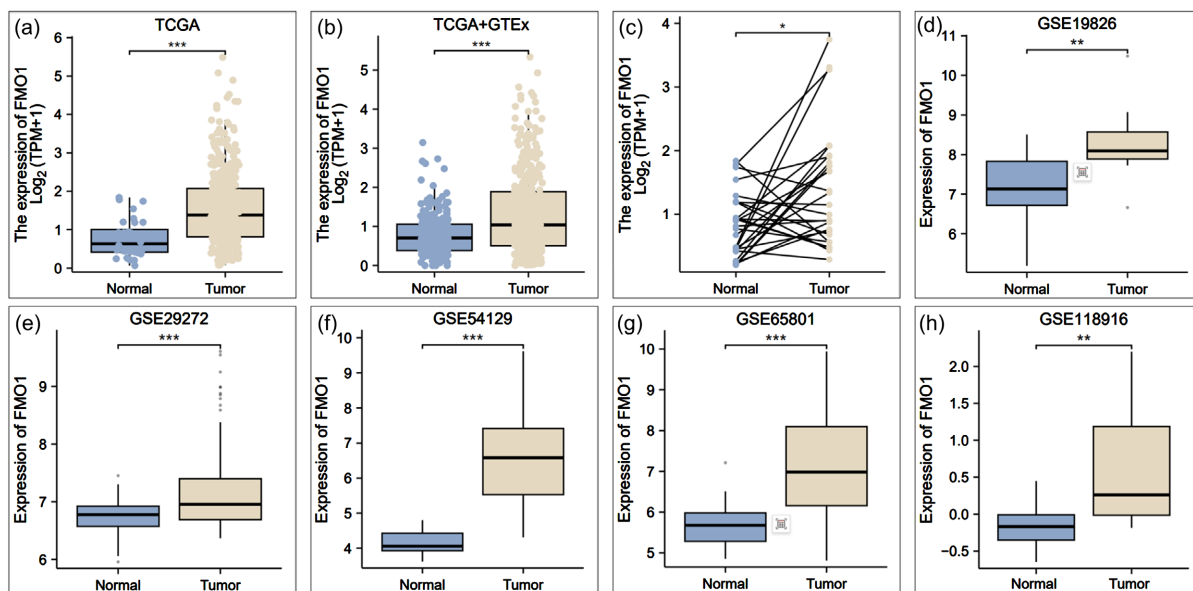
采用 R 软件(版本 4.4.2)进行数据分析。两组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验,事后检验采用 Dunn's test。使用“pROC”包进行对数据进行 ROC 分析并计算曲线下

积(Area Under the Curve, AUC), 评估 FMO1 对胃癌的诊断效能。Kaplan-Meier 生存分析用于评估 FMO1 表达水平与患者总生存期、疾病特异生存期和无进展间期的关系。在单因素和多因素 Cox 风险回归模型中明确 FMO1 是否是胃癌预后的独立危险因素, 计算风险比(Hazard Ratio, HR)及 95%置信区间(Confidence Interval, CI)。采用 Spearman 法进行相关性分析, 计算相关性系数 r 值。所有检验均为双侧, 以 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. FMO1 在肿瘤组织中高表达

通过对 TCGA 和 GEO 数据库中的肿瘤组织与正常组织中的 FMO1 表达水平进行分析, 并联合 GTEx 数据库探究 FMO1 基因表达情况。结果显示与正常组织相比, FMO1 在胃癌组织中呈显著高表达(见图 1)。



(a) TCGA; (b) TCGA + GTEx; (c) 同来源的配对样本; (d)~(h) 分别为来自 GEO 的 GSE19826、GSE29272、GSE54129、GSE65801、GSE118916 个数据集。*: $P < 0.05$; **: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$ 。

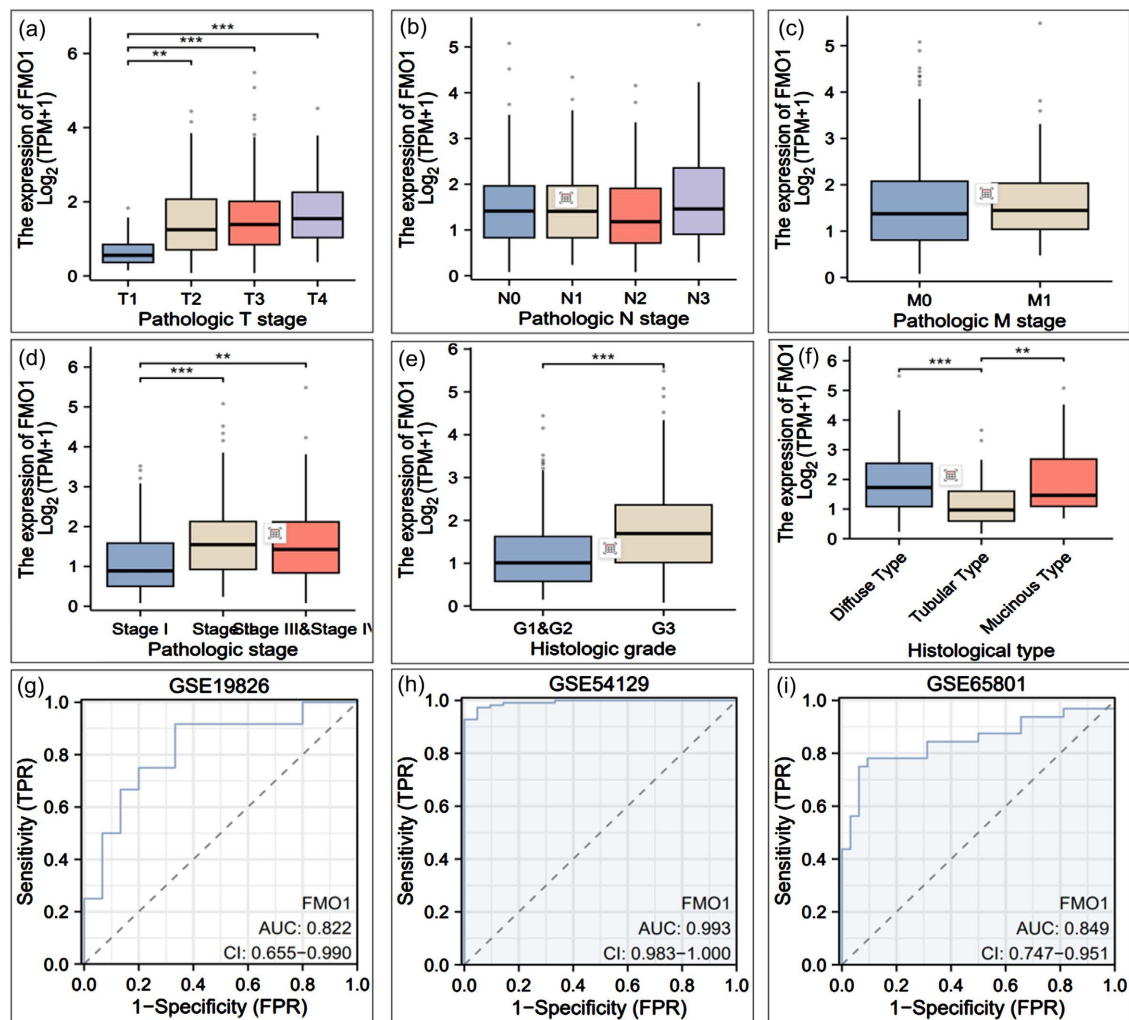
Figure 1. Expression of FMO1 in tumor and normal tissues

图 1. FMO1 在肿瘤组织与正常组织的表达情况

3.2. FMO1 表达与临床病理特征的关联分析

进一步分析 FMO1 在不同临床病理分级中的表达, 结果显示与 T1、Stage I、G1~G2 分级的胃癌患者相比, T2~T4、Stage II~IV、G3 分级胃癌组织中 FMO1 表达水平显著升高, N/M 各分期之间无显著差异(见图 2(a)~(e))。组织学类型上, FMO1 在黏液腺癌和弥漫型癌中的表达显著高于管状腺癌(见图 2(f))。ROC 曲线评估 FMO1 对胃癌的诊断效能, 结果显示在 GSE19826、GSE54129、GSE65801 数据集中, FMO1 诊断胃癌的 AUC 分别为 0.822 (95% CI: 0.655~0.990)、0.993 (95% CI: 0.983~1.000)、0.849 (95% CI: 0.747~0.951)(见图 2(g)~(i))。

根据 FMO1 的 mRNA 表达, 将 TCGA 的胃癌样本分为 FMO1 高表达和低表达组。结果提示 FMO1 表达与病理 T 分期、组织学分级、综合病理分期、组织学类型显著相关(见表 1)。单因素 Logistic 回归分析进一步验证了上述关联(见表 2)。



(a) 病理T分期; (b) 病理N分期; (c) 病理M分期; (d) AJCC病理学分期; (e) 组织学分级; (f) 组织学类型; (g) GSE19826 的 ROC 曲线; (h) GSE54129 的 ROC 曲线; (i) GSE65801 的 ROC 曲线。**: $P < 0.01$; ***: $P < 0.001$ 。

Figure 2. Relationship between FMO1 expression and clinicopathological features and its diagnostic efficacy for gastric cancer
图 2. FMO1 基因表达与病理特征的关系及对胃癌的诊断效能

Table 1. Relationship between FMO1 expression and clinicopathological characteristics of gastric cancer patients [n (%)]
表 1. FMO1 表达与胃癌患者的临床病理特征关系[n (%)]

特征	FMO1 低表达	FMO1 高表达	P 值	统计量
例数	187	188		
年龄, 例(%)			0.099	2.725
≤65	73 (19.68%)	91 (24.53%)		
>65	110 (29.65%)	97 (26.15%)		
性别, 例(%)			0.543	0.370
女性	64 (17.07%)	70 (18.67%)		
男性	123 (32.80%)	118 (31.47%)		

续表

病理 T 分期, 例(%)			0.001	15.817
T1	17 (4.63%)	2 (0.54%)		
T2	44 (11.99%)	36 (9.81%)		
T3	84 (22.89%)	84 (22.89%)		
T4	41 (11.17%)	59 (16.08%)		
病理 N 分期, 例(%)			0.375	3.113
N0	55 (15.41%)	56 (15.69%)		
N1	48 (13.45%)	49 (13.73%)		
N2	44 (12.32%)	31 (8.68%)		
N3	33 (9.24%)	41 (11.48%)		
病理 M 分期, 例(%)			0.847	0.037
M0	165 (46.48%)	165 (46.48%)		
M1	12 (3.38%)	13 (3.66%)		
组织学分级, 例(%)			<0.001	23.852
G1 & G2	96 (26.23%)	51 (13.93%)		
G3	86 (23.50%)	133 (36.34%)		
AJCC 病理学分期, 例(%)			0.010	11.270
I 期	37 (10.51%)	16 (4.55%)		
II 期	47 (13.35%)	64 (18.18%)		
III 期	72 (20.45%)	78 (22.16%)		
IV 期	20 (5.68%)	18 (5.11%)		
组织学类型, 例(%)			0.005	12.990
弥漫型	24 (14.81%)	39 (24.07%)		
黏液型	8 (4.94%)	11 (6.79%)		
管状型	47 (29.01%)	22 (13.58%)		
印戒细胞型	5 (3.09%)	6 (3.70%)		
幽门螺杆菌感染, 例(%)			0.186	1.746
否	88 (53.99%)	57 (34.97%)		
是	8 (4.91%)	10 (6.13%)		

Table 2. Univariate Logistic regression analysis based on TCGA database
表 2. TCGA 数据单因素 Logistic 回归分析

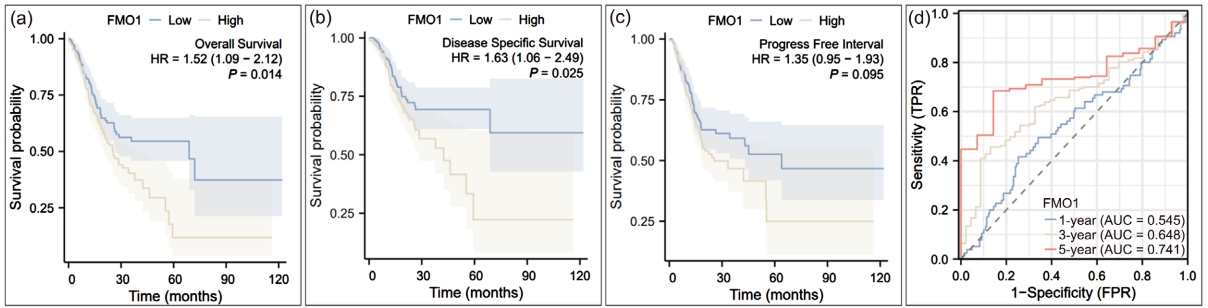
特征	总数(N)	比值比(95%置信区间)	P 值
年龄(>65 岁 vs. ≤65 岁)	371	0.707 (0.469~1.068)	0.099
性别(男性 vs. 女性)	375	0.877 (0.575~1.339)	0.543

续表

病理 T 分期(T3 & T4 vs. T1 & T2)	367	1.836 (1.147~2.941)	0.011
病理 N 分期(N2 & N3 & N1 vs. N0)	357	0.951 (0.607~1.488)	0.825
病理 M 分期(M1 vs. M0)	355	1.083 (0.480~2.444)	0.847
病理学分期(III 期 & IV 期 vs. I 期 & II 期)	352	1.096 (0.721~1.666)	0.669
组织学分级(G3 vs. G1 & G2)	366	2.911 (1.885~4.496)	<0.001
幽门螺杆菌感染(是 vs. 否)	163	1.930 (0.719~5.181)	0.192

3.3. FMO1 表达与胃癌患者预后的关联分析

Kaplan-Meier 生存分析结果显示, FMO1 高表达组患者的总生存期、疾病特异性生存期均显著短于低表达组, 无进展间隔期没有统计学显著差异(见图 3(a)~(c))。ROC 曲线分析评估 FMO1 对肿瘤预后的预测效能, 结果显示: 其 1 年、3 年及 5 年预后预测的 AUC 值分别为 0.545、0.648、0.741 (见图 3(d))。Cox 比例风险回归分析显示 M1 分期、年龄 > 65 岁及 FMO1 高表达是独立的不良预后风险因素(见表 3)。



(a) 总生存期; (b) 疾病特异性生存期; (c) 无进展间隔期; (d) 时间依赖性 ROC 曲线。

Figure 3. Association between FMO1 expression and patient prognosis

图 3. FMO1 基因表达与患者预后的关系

Table 3. Univariate and multivariate Cox regression analysis based on TCGA database

表 3. TCGA 数据单多因素 Cox 回归分析

特征	总数(N)	单因素分析		多因素分析	
		风险比(95%置信区间)	P 值	风险比(95%置信区间)	P 值
年龄	367				
≤65	163	参考		参考	
>65	204	1.620 (1.154~2.276)	0.005	1.856 (1.278~2.695)	0.001
性别	370				
女性	133	参考			
男性	237	1.267 (0.891~1.804)	0.188		
病理 T 分期	362				
T1 & T2	96	参考		参考	
T3 & T4	266	1.719 (1.131~2.612)	0.011	1.178 (0.707~1.962)	0.529

续表

病理 N 分期	352				
N0	107	参考		参考	
N1 & N2 & N3	245	1.925 (1.264~2.931)	0.002	1.504 (0.842~2.689)	0.168
病理 M 分期	352				
M0	327	参考		参考	
M1	25	2.254 (1.295~3.924)	0.004	2.189 (1.183~4.051)	0.013
组织学分级	361				
G1 & G2	144	参考			
G3	217	1.353 (0.957~1.914)	0.087		
病理学分期	347				
I 期& II 期	160	参考		参考	
III 期& IV 期	187	1.947 (1.358~2.793)	<0.001	1.305 (0.755~2.254)	0.341
幽门螺杆菌感染	162				
否	144	参考			
是	18	0.650 (0.279~1.513)	0.317		
FMO1 表达水平	370				
低表达	184	参考		参考	
高表达	186	1.520 (1.089~2.120)	0.014	1.617 (1.133~2.308)	0.008

3.4. FMO1 调控肿瘤进展的分子通路分析

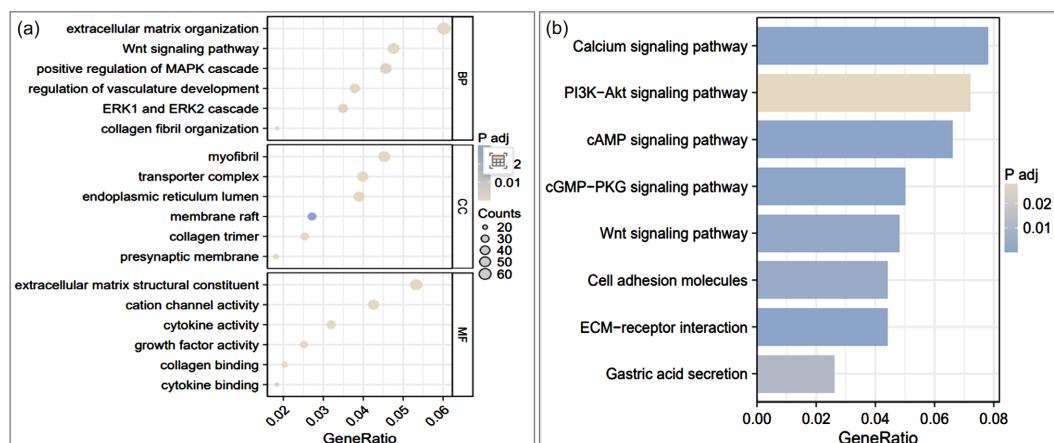
进一步对 FMO1 的共表达基因进行筛选,并对其进行功能注释和通路富集分析。GO 富集分析显示, FMO1 的共表达基因,在 BP 层面上主要参与细胞外基质的组织与重构,富集 Wnt 信号通路、MAPK 级联反应等;CC 层面富集于肌原纤维、胶原三聚体、膜筏等;在 MF 层面,相关基因主要参与细胞外基质结构构成和细胞因子活性等(见图 4(a))。KEGG 通路分析进一步显示,这些共表达基因在钙信号通路、PI3K-Akt 信号通路、ECM-受体相互作用及细胞黏附分子等通路上存在显著富集,其中钙信号通路的基因富集比例最高(见图 4(b))。GSEA 分析发现,在基质相关通路中,ECM-受体相互作用通路呈现显著富集;免疫相关通路中,PD-1 信号通路、CTLA4 通路均显著富集;在经典肿瘤信号通路中,PI3K-Akt、JAK-STAT、MAPK 通路均具有统计学富集意义(见图 5(a)~(g))。

3.5. FMO1 的分子网络分析

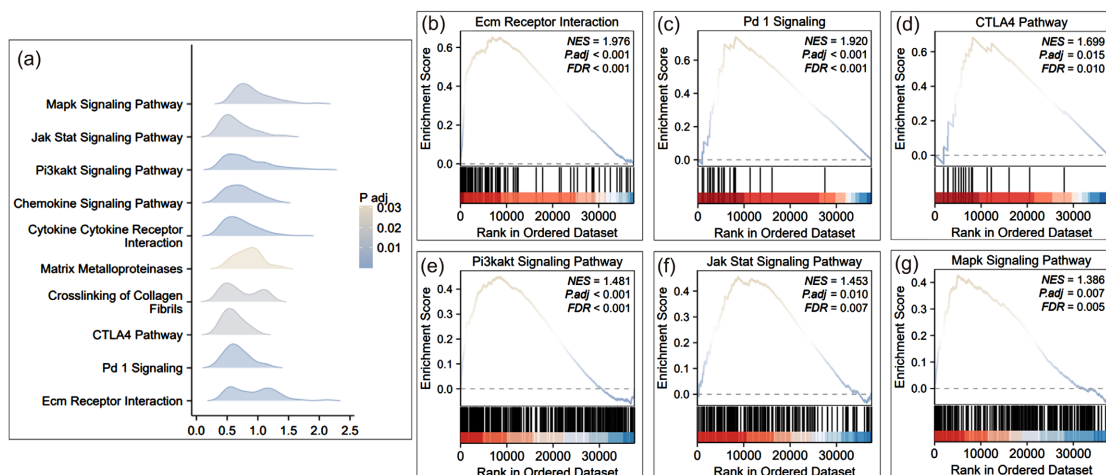
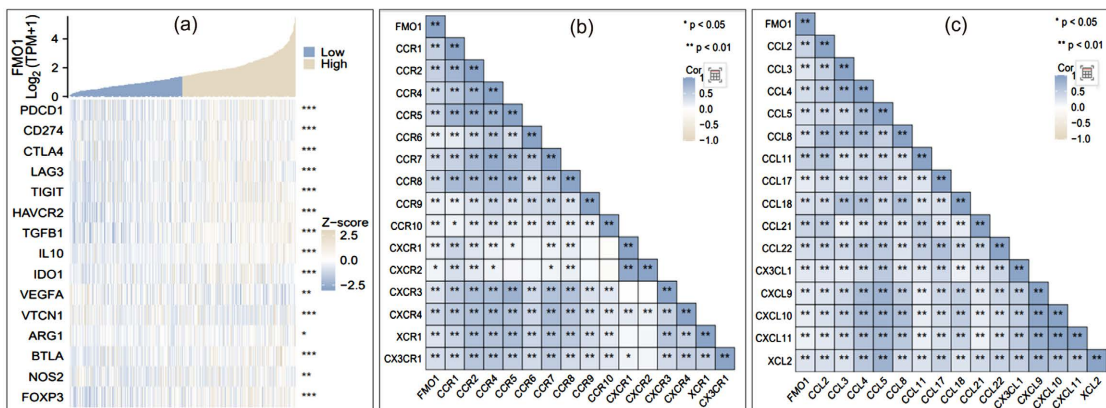
进一步探究 FMO1 与免疫检查点、趋化因子和趋化因子受体的关联。结果显示 PDCD1、CD274、CTLA4、LAG3、TIGIT 等常见免疫检查点分子在 FMO1 高表达组中的 Z-score 均更高,在低表达组中更低(见图 6(a));FMO1 与大多数的趋化因子和趋化因子受体的表达呈正相关(见图 6(b)和图 6(c))。

3.6. FMO1 表达与肿瘤微环境的关联

ESTIMATE 算法分析结果显示, FMO1 高表达组的肿瘤基质评分、免疫评分及 ESTIMATE 评分均显著高于低表达组(见图 7(a)~(c))。免疫细胞浸润相关性分析表明, FMO1 与巨噬细胞呈中等强度正相关(见图 7(d)),与 Treg 细胞呈弱到中等强度正相关(见图 7(f)),与中性粒细胞呈弱度正相关(见图 7(e))。

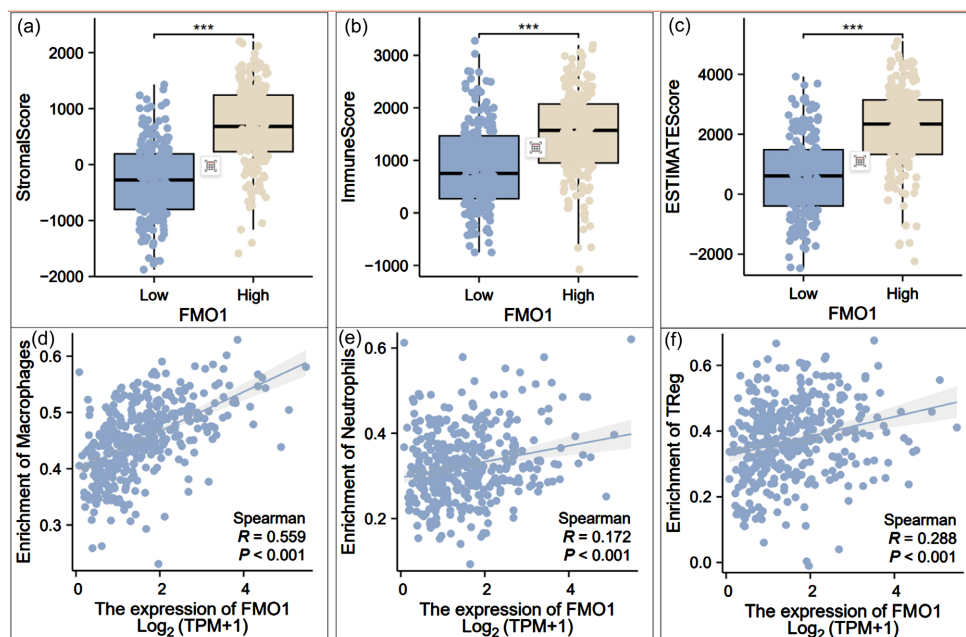


(a) GO; (b) KEGG.

Figure 4. Gene enrichment analysis of FMO1**图 4.** FMO1 的基因富集分析**Figure 5.** Results of gene set enrichment analysis**图 5.** GSEA 结果

(a) TCGA 与免疫检查点/免疫相关基因, (b) TCGA 与趋化因子受体, (c) TCGA 与趋化因子。

Figure 6. Heat-map of correlation between FMO1 and immune-related genes, chemokines and chemokine receptors**图 6.** FMO1 与免疫检查点/免疫相关基因、趋化因子受体、趋化因子相关性热图



(a) 基质评分; (b) 免疫评分; (c) 总评分; (d) 巨噬细胞; (e) 中性粒细胞; (f) Treg 细胞。***: $P < 0.001$ 。

Figure 7. Correlation between FMO1 and tumor immune microenvironment

图 7. FMO1 与肿瘤免疫微环境

4. 讨论

本研究整合 TCGA-GTEX 大样本队列及 5 个独立 GEO 芯片数据集, 多方面证实了 FMO1 在胃癌组织中表达上调, 且其表达水平与胃癌病理 T 分期、组织学分级等表型显著相关; 生存分析显示, FMO1 高表达与胃癌患者的不良预后密切相关。功能分析表明 FMO1 可促进肿瘤基质重塑并形成免疫抑制微环境, 同时激活 PI3K-Akt、PD-1/CTLA4 等关键信号通路, 因此, FMO1 有作为胃癌潜在的预后标志物 and 有待进一步研究的治疗靶点的可能性。

FMO1 作为黄素单加氧酶家族成员, 具备典型的氧化酶酶学活性, 参与体内脂质、含硫代谢物的氧化修饰过程[4]。基于 FMO1 固有的酶学功能, 可以提出假说: FMO1 可能通过改变局部脂质或者相关代谢物的氧化状态, 进而参与调控下游 MAPK、PI3K-Akt 等肿瘤相关信号通路, 由此介导胃癌肿瘤微环境重塑, 推动胃癌恶性进展。

FMO1 的功能在不同肿瘤类型及胃癌进展的不同阶段存在显著差异, 其表达水平与临床预后的关联表现出明显的组织特异性。在胃癌中, 已有研究提示 FMO 家族基因高表达与腹膜转移关系密切, 可能通过影响细胞外基质重构及细胞黏附分子表达来参与转移过程[4]。然而在经典乳头状甲状腺癌中, FMO1 高表达却是患者无复发生存的独立有利预测因子, 其表达上升与肿瘤恶性程度降低、预后改善相关[11]。与本研究 FMO1 高表达提示胃癌患者不良预后的结论截然相反, 提示 FMO1 的功能调控受肿瘤组织起源、微环境特征及信号通路网络的综合影响, 其作用机制具有显著的肿瘤特异性。

本研究的富集分析结果显示, FMO1 共表达基因显著富集于 PI3K-Akt、ECM-受体相互作用、钙信号通路、趋化因子信号通路及 MAPK 通路, 这些通路均是胃癌发生发展的核心调控通路。PI3K-Akt 通路是胃癌中突变频率最高的信号通路之一, 其激活促进肿瘤增殖与抗凋亡[12]-[14]。ECM-受体相互作用通路的富集, 提示 FMO1 可促进胶原蛋白和纤连蛋白等沉积, 加剧胃癌组织的基质硬化。钙信号通路的显著富集提示 FMO1 可能通过钙依赖的方式调控 ECM 重构和免疫细胞活化[15]。趋化因子信号通路的激活,

是 FMO1 介导免疫抑制细胞浸润的关键分子基础[16]。而 MAPK 通路活化驱动肿瘤侵袭转移[17]。上述通路的协同激活, 构成了 FMO1 调控胃癌进展的复杂分子网络, 也解释了其作为促癌基因的多维度作用机制。

当前胃癌治疗正朝着精准化与个体化方向发展。以手术切除联合辅助化疗为基础的综合治疗模式仍然是主要方案, 而靶向治疗与免疫治疗的进展为晚期患者提供了新的选择, 但它们在临床应用中仍受到肿瘤异质性及耐药问题的制约[3]。在靶向治疗中, 曲妥珠单抗已被确立为 HER2 阳性胃癌的一线标准用药之一[18][19]。免疫治疗方面, 以 PD-1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂, 在 CheckMate 649、KEYNOTE-811 等多项临床试验中取得了确切的疗效[20]。本研究证实, FMO1 与 PD-1、CTLA-4 等分子共表达, 且可激活 PD-1/CTLA-4 多条免疫检查点信号, 表明 FMO1 可作为胃癌靶向治疗联合免疫治疗的潜在靶点[21]。本研究仅为生物信息学分析, 存在一定局限性, 后续还需要基础实验加以验证: 利用免疫组化(IHC)或 Western Blot 检测 FMO1 蛋白在胃癌组织和癌旁组织中的表达, 验证 mRNA 水平的发现; 在胃癌细胞系中通过 siRNA 或 shRNA 技术敲低 FMO1 的表达, 观察其对细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响, 初步验证其促癌功能。未来可通过体内外功能实验验证 FMO1 的促癌作用, 并探索 FMO1 抑制剂与免疫检查点抑制剂的联合治疗策略, 为胃癌的精准治疗提供新的理论支撑与临床方案。

综上, FMO1 基因在胃癌中高表达, 与临床病理特征及患者预后相关。FMO1 可能参与涉及“基质重塑 - 免疫抑制 - 信号通路激活”的多维调控网络, 参与胃癌恶性进展, 凸显了其作为胃癌潜在的预后标志物 and 有待进一步研究的治疗靶点的价值。

本研究为基于 TCGA、GEO、GTEx 公共数据库的生物信息学分析, 未使用本机构的临床组织样本。原始公共数据库的数据采集工作已经完成伦理审查和受试者知情同意, 因此本研究不需要本单位额外伦理审批。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., *et al.* (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **74**, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] Wang, F., Zhang, X., Tang, L., Wu, Q., Cai, M., Li, Y., *et al.* (2023) The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO): Clinical Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Gastric Cancer, 2023. *Cancer Communications*, **44**, 127-172. <https://doi.org/10.1002/cac2.12516>
- [3] Yasuda, T. and Wang, Y.A. (2024) Gastric Cancer Immunosuppressive Microenvironment Heterogeneity: Implications for Therapy Development. *Trends in Cancer*, **10**, 627-642. <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2024.03.008>
- [4] Gong, X., Hou, D., Zhou, S., Tan, J., Zhong, G., Yang, B., *et al.* (2023) FMO Family May Serve as Novel Marker and Potential Therapeutic Target for the Peritoneal Metastasis in Gastric Cancer. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1144775. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1144775>
- [5] Zou, L., Shi, Q., Li, Y., Yuan, Z., Peng, L., Lu, J., *et al.* (2023) FMO1 Promotes Nonalcoholic Fatty Liver Disease Progression by Regulating PPAR α Activation and Inducing Ferroptosis. *Discovery Medicine*, **35**, 612-622. <https://doi.org/10.24976/discov.med.202335177.60>
- [6] 杨雅坤, 盛莉, 李燕. 黄素单氧化酶在药物代谢和新药研发中的作用[J]. 药学学报, 2017, 52(10): 1485-1495.
- [7] Subramanian, A., Tamayo, P., Mootha, V.K., Mukherjee, S., Ebert, B.L., Gillette, M.A., *et al.* (2005) Gene Set Enrichment Analysis: A Knowledge-Based Approach for Interpreting Genome-Wide Expression Profiles. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **102**, 15545-15550. <https://doi.org/10.1073/pnas.0506580102>
- [8] Ashburner, M., Ball, C.A., Blake, J.A., Botstein, D., Butler, H., Cherry, J.M., *et al.* (2000) Gene Ontology: Tool for the Unification of Biology. The Gene Ontology Consortium. *Nature Genetics*, **25**, 25-29. <https://doi.org/10.1038/75556>
- [9] Kanehisa, M. (2000) KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. *Nucleic Acids Research*, **28**, 27-30. <https://doi.org/10.1093/nar/28.1.27>
- [10] Okamoto, T., Mizuta, R., Demachi-Okamura, A., Muraoka, D., Sasaki, E., Masago, K., *et al.* (2025) Immune Prognostic Model for Glioblastoma Based on the Ssgsea Enrichment Score. *Cancer Genetics*, **294**, 32-41.

- <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2025.03.005>
- [11] Luo, J., Zhang, B., Cui, L., Liu, T. and Gu, Y. (2019) FMO1 Gene Expression Independently Predicts Favorable Recurrence-Free Survival of Classical Papillary Thyroid Cancer. *Future Oncology*, **15**, 1303-1311. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0885>
- [12] Jiang, M., Zhang, K., Zhang, Z., Zeng, X., Huang, Z., Qin, P., *et al.* (2025) PI3K/AKT/mTOR Axis in Cancer: From Pathogenesis to Treatment. *MedComm*, **6**, e70295. <https://doi.org/10.1002/mco2.70295>
- [13] Panneerpandian, P. and Ganesan, K. (2023) PI3K/AKT/mTOR Inhibitors as Potential Extracellular Matrix Modulators for Targeting EMT Subtype Gastric Tumors. *Medical Oncology*, **40**, Article No. 120. <https://doi.org/10.1007/s12032-023-01984-0>
- [14] Morgos, D.T., Stefani, C., Miricescu, D., *et al.* (2024) Targeting PI3K/AKT/mTOR and MAPK Signaling Pathways in Gastric Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 1848. <https://doi.org/10.3390/ijms25031848>
- [15] Liang, F., Ren, C., Wang, J., Wang, S., Yang, L., Han, X., *et al.* (2019) The Crosstalk between STAT3 and p53/RAS Signaling Controls Cancer Cell Metastasis and Cisplatin Resistance via the Slug/MAPK/PI3K/AKT-Mediated Regulation of EMT and Autophagy. *Oncogenesis*, **8**, Article No. 59. <https://doi.org/10.1038/s41389-019-0165-8>
- [16] Nagarsheth, N., Wicha, M.S. and Zou, W. (2017) Chemokines in the Cancer Microenvironment and Their Relevance in Cancer Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 559-572. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.49>
- [17] Shan, K.S., Rehman, T.U., Ivanov, S., Domingo, G. and Raez, L.E. (2024) Molecular Targeting of the BRAF Proto-Oncogene/Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) Pathway across Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 624. <https://doi.org/10.3390/ijms25010624>
- [18] Xue, C. and Xu, Y. (2022) Trastuzumab Combined Chemotherapy for the Treatment of HER2-Positive Advanced Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Medicine*, **101**, e29992. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000029992>
- [19] Luo, D., Liu, Y., Lu, Z. and Huang, L. (2025) Targeted Therapy and Immunotherapy for Gastric Cancer: Rational Strategies, Novel Advancements, Challenges, and Future Perspectives. *Molecular Medicine*, **31**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s10020-025-01075-y>
- [20] 陈小兵, 刘勇, 薛卫成, 等. 基于 PD-L1 蛋白表达水平的胃癌免疫治疗专家共识(2023 年版) [J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(2): 55-63.
- [21] Fattahi, S., Amjadi-Moheb, F., Tabaripour, R., Ashrafi, G.H. and Akhavan-Niaki, H. (2020) PI3K/AKT/mTOR Signaling in Gastric Cancer: Epigenetics and Beyond. *Life Sciences*, **262**, Article 118513. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118513>