· 论　　著 · Original Article ·

中国现代普通外科进展
Chin J Curr Adv Gen Surg

2025年7月　第28卷　第7期　Jul. 2025　Vol. 28　No. 7

HAMP基因在胃腺癌中的潜在预后价值及与免疫浸润的相关性

汤妮　邹茜　张晗婧　刘欢慧　马晓洁

川北医学院临床医学院　（四川　南充　637000）

【摘要】**目的：**探索铁调素（HAMP）基因在胃腺癌中的潜在预后预测价值及与胃癌免疫浸润相关性。**方法：**提取TCGA数据库中448例胃腺癌及非肿瘤组织的mRNA数据，采用生物信息学方法系统分析HAMP基因的表达特征。首先利用cBioPortal平台分析HAMP基因的遗传变异特征，并通过LinkedOmics数据库评估其甲基化状态与表达水平的相关性。采用Kaplan–Meier生存分析和Log–Rank检验评估HAMP表达水平与患者预后的关系。进一步整合TIMER2.0和TISIDB数据库，系统评估HAMP表达与免疫相关基因及免疫细胞浸润的相关性。通过GSEA解析HAMP与相关信号通路特征。最后，利用STRING和Gepia数据库构建HAMP蛋白互作网络，筛选核心互作基因。综合评估HAMP在胃腺癌中的免疫浸润作用。**结果：**HAMP在胃腺癌组织中的表达水显著高于正常组织（P<0.01），且其高表达与患者不良预后密切相关，表现为总生存期、无进展生存期和进展后生存期显著缩短（均P<0.05）。基因组分析发现HAMP在胃癌中主要以扩增型突变为主，其甲基化水平与mRNA表达呈正相关（r=0.14，P<0.001）。免疫学分析发现HAMP高表达与多个关键免疫检查点分子（PD–1：*rho*=0.274；PD–L1：*rho*=0.211；CTLA–4：*rho*=0.199，均P<0.001）及免疫细胞浸润（树突状细胞：r=0.548；巨噬细胞：r=0.414；中性粒细胞：r=0.374，均P<0.001）显著相关。通路富集分析显示HAMP高表达组显著富集于抗原提呈、NK细胞介导的细胞毒性等免疫相关通路。此外，蛋白互作网络分析鉴定出TREM2、TYROBP等核心互作基因，提示HAMP可能通过特定分子网络参与肿瘤免疫调控。**结论：**HAMP在胃癌中高表达，且其高表达可显著降低胃腺癌患者生存时间，具有预后预测价值。HAMP的表达与STAD中大多数免疫基因呈正相关，与多种免疫细胞浸润水平的丰度明显相关，可作为免疫侵袭相关的独立预后因素。

【关键词】胃肿瘤•HAMP•预后指标•免疫浸润
【中图分类号】R735.2
【文献标识码】A　DOI: 10.3969/j.issn.1009–9905.2025.07.001
【文章编号】1009–9905（2025）07–0505–06

Analysis of potential prognostic value of HAMP gene in gastric adenocarcinoma and correlation with immune infiltration

TANG Ni, ZOU Qian, ZHANG Han–jing, LIU Huan–hui, MA Xiao–jie

School of Clinical Medicine, North Sichuan Medical College(Nanchong 637000, China)

【ABSTRACT】***Objective:*** To explore the potential prognostic value of the HAMP (hepcidin) gene in gastric adenocarcinoma and its correlation with immune infiltration in gastric cancer. ***Methods:*** This study systematically analyzed the expression characteristics of the HAMP gene using bioinformatics approaches based on mRNA data from 448 gastric ad–

[基金项目] 四川省抗癌协会临床科研（齐鲁）（XH2022–510）
[通信作者] 马晓洁，E–mail: maxiaojie@nsmc.edu.cn

enocarcinoma tissues and non-tumor tissues in the TCGA database. Firstly, the cBioPortal platform was employed to analyze the genetic variation features of the HAMP gene, and the LinkedOmics database was used to evaluate the correlation between its methylation status and expression levels. Kaplan-Meier survival analysis with log-rank test was performed to assess the relationship between HAMP expression levels and patient prognosis. Furthermore, by integrating TIMER2.0 and TISIDB databases, we systematically evaluated the correlation between HAMP expression and immune-related genes as well as immune cell infiltration. Gene Set Enrichment Analysis (GSEA) was conducted to investigate HAMP-associated signaling pathway characteristics. Finally, STRING and Gepia databases were utilized to construct a protein-protein interaction network of HAMP and identify core interacting genes, comprehensively evaluating the role of HAMP in immune infiltration in gastric adenocarcinoma. ***Results:*** The expression level of HAMP was significantly higher in gastric adenocarcinoma tissues compared to normal tissues (P<0.01), and its elevated expression was strongly associated with poor patient prognosis, manifested by significantly shorter overall survival (OS), progression-free survival (PFS), and post-progression survival (PPS) (all P<0.05). Genomic analysis revealed that HAMP mutations in gastric cancer were predominantly amplification-type, and its methylation level showed a positive correlation with mRNA expression (r=0.14, P<0.001). Immunological analysis demonstrated that high HAMP expression was significantly correlated with multiple key immune checkpoint molecules (PD-1: *rho*=0.274; PD-L1: *rho*=0.211; CTLA-4: *rho*=0.199, all P<0.001) and immune cell infiltration (dendritic cells: r=0.548; macrophages: r=0.414; neutrophils: r=0.374, all P<0.001). Pathway enrichment analysis indicated that the high HAMP expression group was significantly enriched in immune-related pathways including antigen presentation and NK cell-mediated cytotoxicity. Furthermore, protein-protein interaction network analysis identified core interacting genes such as TREM2 and TYROBP, suggesting that HAMP may participate in tumor immune regulation through specific molecular networks. ***Conclusion:*** HAMP is highly expressed in gastric cancer, and its high expression significantly reduces the survival time of gastric adenocarcinoma patients, demonstrating prognostic value. HAMP expression is positively correlated with most immune-related genes in STAD and significantly associated with the abundance of multiple immune cell infiltration levels, serving as an independent prognostic factor related to immune infiltration.

【KEY WORDS】Gastric adenocarcinoma•HAMP•Prognostic indicators•Immune infiltration

由于胃癌早期症状潜伏，大多数患者就诊时已处于晚期，直接手术效果不理想，因此胃癌的5年生存率很低[1-3]。新型治疗策略和生物标志物亟待开发。近年来，随着免疫检查点抑制剂的出现，正式启动了肿瘤免疫治疗的时代。肿瘤免疫治疗作为一种新型的治疗方法，以人体免疫系统为基础，通过抑制负反馈免疫调节机制发挥抗肿瘤作用[4]。免疫治疗策略是胃肠道癌的重要治疗手段。研究发现肿瘤渗透淋巴细胞，如肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤渗透中性粒细胞，会影响化疗和免疫治疗的预后和疗效[5-6]。因此，迫切需要阐明肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中免疫调控网络的动态表型特征，并筛选可干预的免疫相关分子靶点以优化胃癌治疗策略。

铁调素是由HAMP基因编码的蛋白质。它是肝脏特异性分泌的含25个氨基酸的小分子多肽激素，可维持体内全身铁的稳态，在肿瘤发生、进展和转移中发挥着重要作用[7]。因此，探索HAMP基因在胃癌中的作用机制和免疫影响，对于理解胃癌的发病机制、提高其诊断及治疗效果和寻找胃癌治疗靶点具有重要意义。本研究拟通过生物信息学综合分析，评价HAMP在胃癌中的表达及与免疫浸润细胞、免疫调节细胞、调节HAMP介导免疫反应的信号通路之间的关系，并分析HAMP基因与相关基因的蛋白质-蛋白质相互作用（protein-protein Interaction，PPI）网络及相互关系以及HAMP基因在癌症中与免疫治疗的关系，为胃癌的个性化精准医疗提供依据和指导。

1　资料与方法

1.1　数据收集　从癌症基因组图谱（TCGA）数据库获取了448例胃腺癌及非肿瘤组织的mRNA测序信息和临床数据。通过使用R语言中的 Limma 包进行数据处理。

1.2　HAMP的突变和甲基化分析　通过癌症基因组学生物门户网站（cBioPortal for Cancer Genomics），分析胃腺癌中HAMP基因组突变和拷贝数变异（copy number variation，CNV）和表观基因组（甲基化）的情况，并通过Spearman相关系数评估HAMP表达与甲基化之间的关系，其中HAMP的甲基化数据来自LinkedOmics数据库。

1.3　生存分析　使用Kaplan-Meier Plotter数据库进行生存分析，将样本根据HAMP基因表达水平分

为高表达组和低表达组（根据中位数划分），并绘制Kaplan-Meier曲线。

1.4　TME中HAMP的分析　在TIMER2.0数据库中，研究胃腺癌HAMP水平与免疫相关基因的关系，包括免疫抑制基因、免疫刺激基因、主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）、趋化因子和趋化因子受体蛋白。然后，通过TISIDB数据库，计算HAMP表达与PD-1、PD-L1、MHC、CF、CCR水平的相关性。进一步，通过R语言中的评估包评估TME中间质细胞和免疫细胞的比例，来研究HAMP表达与TME的关系。最后，通过TIMER2.0数据库计算胃腺癌中HAMP表达与肿瘤纯度和肿瘤浸润免疫性之间的关系。

1.5　基因富集分析　采用基因集富集分析（GSEA）来研究不同的途径（标志性基因HALLMARK和京都基因百科全书KEGG）在胃腺癌中的富集情况。根据HAMP基因表达水平将数据分为两种类型：低HAMP表达组和高HAMP表达组（根据中位数划分）。从GSEA官网网站下载了标志性基因和KEGG基因集，并使用R语言中的clusterProfiler包进行富集分析。根据归一化富集评分（normalized enrichment score, NES）、FDR和P值选择富集的基因集。P<0.05和FDR≤0.25均有统计学意义。

1.6　胃癌的相关基因网络分析　首先利用STRING数据库（https://string-db.org/）构建了HAMP的PPI网络，再利用Gepia数据库选出与HAMP相互关联的基因，并与其相互作用的基因构建Venn图。

2　结果

2.1　HAMP在胃腺癌中的表达水平　胃癌中HAMP的表达水平明显高于正常组织（图1A）。使用Gepia在线工具也进一步验证了这一点（图1B），并发现其差异有统计学意义（P<0.01）。

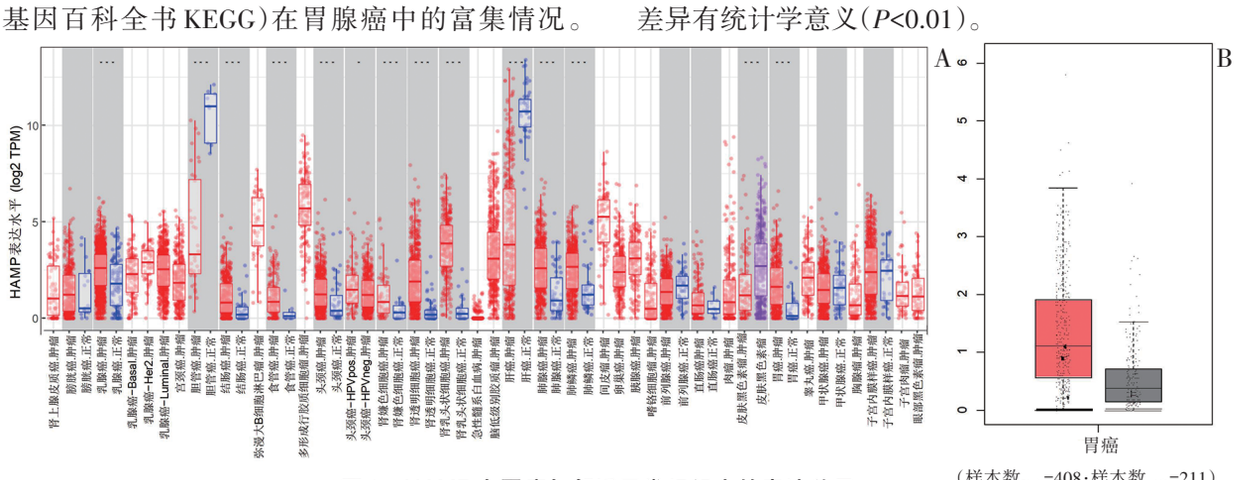


图1　HAMP在胃癌与邻近正常组织中的表达差异

A：TIMER2.0数据库中，HAMP在胃癌与邻近正常组织中的表达差异；B：Gepia数据库中，HAMP在胃癌与邻近正常组织中的表达差异

2.2　HAMP基因突变分析和甲基化分析　HAMP在全基因组的泛癌分析中胃癌的突变情况中排第八，且以扩增突变为主（图2）。HAMP在胃癌不同拷贝数变异（copy number variation, CNV）类型中，二倍体的平均表达量最高，扩增型、增益型及浅层缺失型依次降低。进一步分析显示，HAMP甲基化水平与mRNA表达显著正相关（r=0.14，P<0.001）。

2.3　胃腺癌HAMP基因的生存分析　在胃癌中，HAMP基因在高表达组和低表达组之间差异有统计学意义（P<0.05）。该基因的高表达组的总生存期

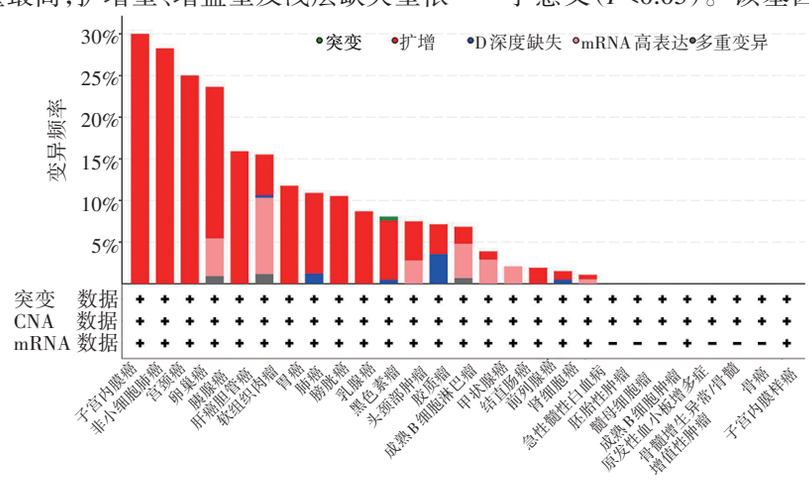


图2　HAMP在全基因组的泛癌分析中的突变情况

（overall survival, OS）、无进展生存期（progression free survival, PFS）、进展生存期（post-progression survival, PPS）生存概率明显低于低表达组（均 $P<0.05$）。其中以PPS的结果最为显著。见图3。

2.4　HAMP与免疫相关基因的关系　HAMP与胃腺癌中的大多数免疫抑制基因、免疫刺激基因、MHC、趋化因子和趋化因子受体基因呈正相关（Cor $P>1$），在胃腺癌中，HAMP的表达与已识别的免疫检查点的表达水平显著相关（$P<0.05$），包括免疫抑制基因的TIGIT、免疫刺激基因的CD48、MHC的基因中的HLA-DOA、趋化因子基因中的CXCL9、趋化因子受体基因中的CCR5。

2.5　HAMP与免疫检查点分子的关系　HAMP与多种免疫检查点分子显示出强的正相关性，包括PD-1（$rho=0.274$，$P<0.001$）；PD-L1（$rho=0.211$，$P<0.001$）；LAG3（$rho=0.285$，$P<0.001$）；TIGIT（$rho=0.263$，$P<0.001$）；LILRB1（$rho=0.444$，$P<0.001$）；CTLA-4（$rho=0.199$，$P<0.001$），见图4。

2.6　HAMP与免疫浸润的关系　HAMP与免疫细胞亚群有显著相关性（$P<0.05$），其中与树状突细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、$CD8^+$ T细胞相关性最强（$r=0.548$，$P<0.001$；$r=0.414$，$P<0.001$；$r=0.374$，$P<0.001$；$r=0.317$，$P<0.001$，图5A）。CIBERSORT的数据进一步证实了HAMP的表达主要与树状突细胞、巨噬细胞和T辅助细胞等相关（图5B）。

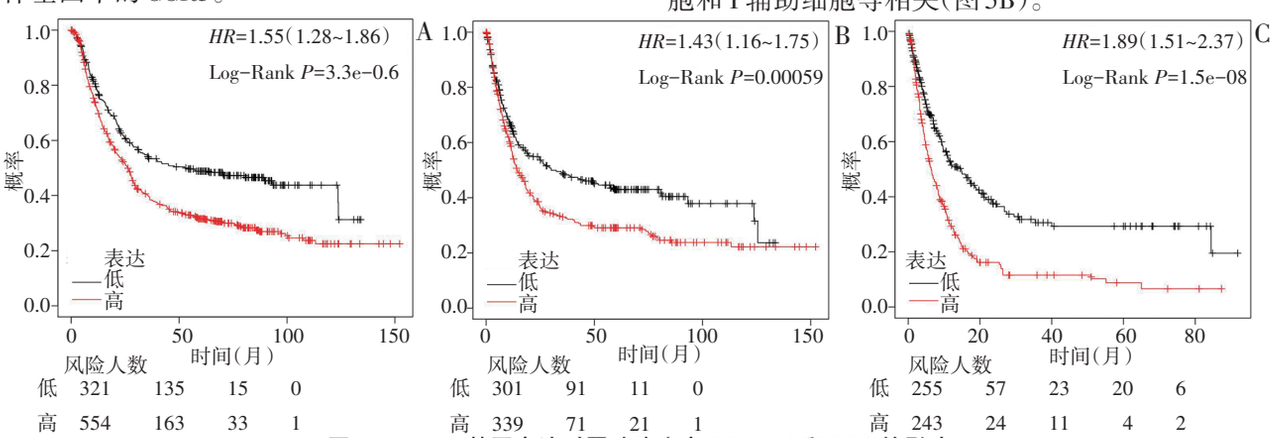


图3　HAMP基因表达对胃腺癌患者OS、PFS和PPS的影响

A：HAMP基因对胃癌OS的影响；B：HAMP基因对胃癌PFS的影响；C：HAMP基因对胃癌PPS的影响

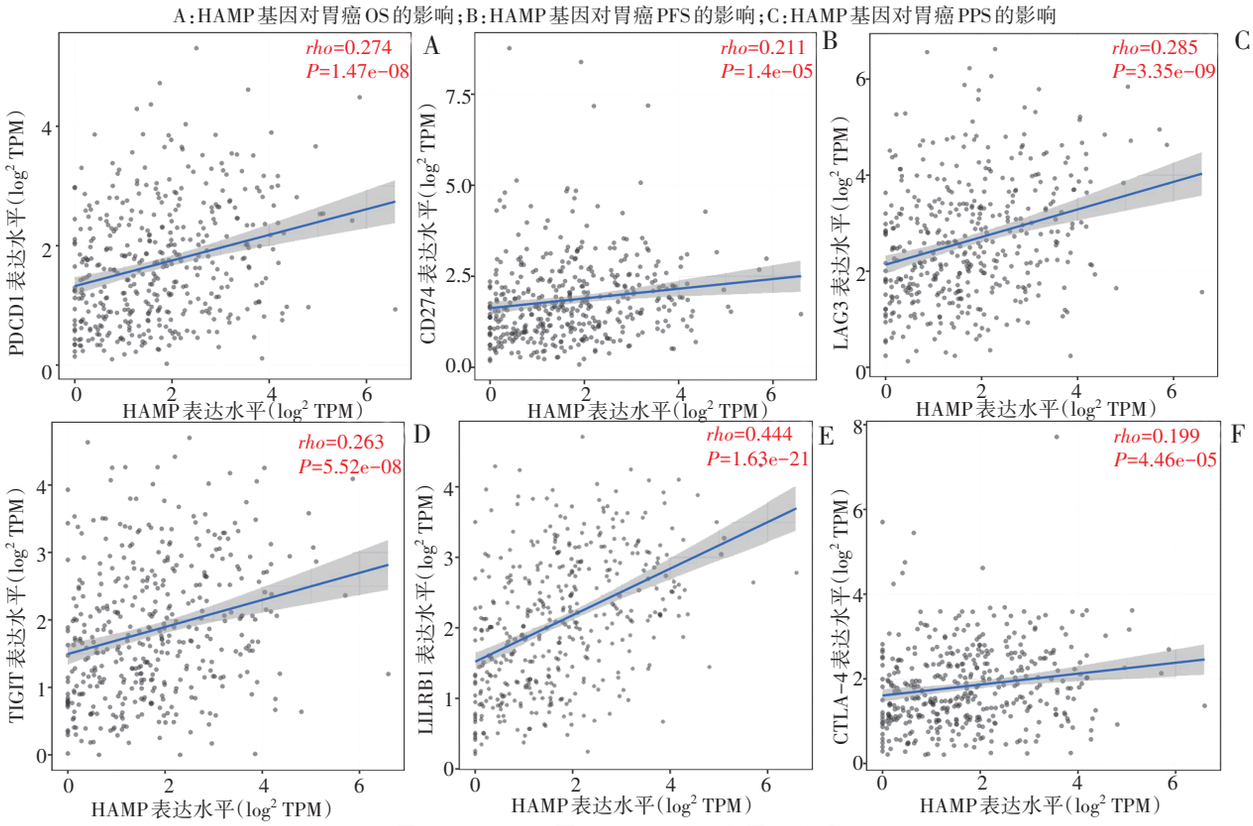


图4　HAMP基因与免疫检查点分子的关系

A：HAMP与PD-1（PDCD1）的相关性分析；B：HAMP与PD-L1（CD274）的相关性分析；C：HAMP与LAG3的相关性分析；D：HAMP与TIGIT的相关性分析；E：HAMP与LILRB1的相关性分析；F：HAMP与CTLA-4的相关性分析

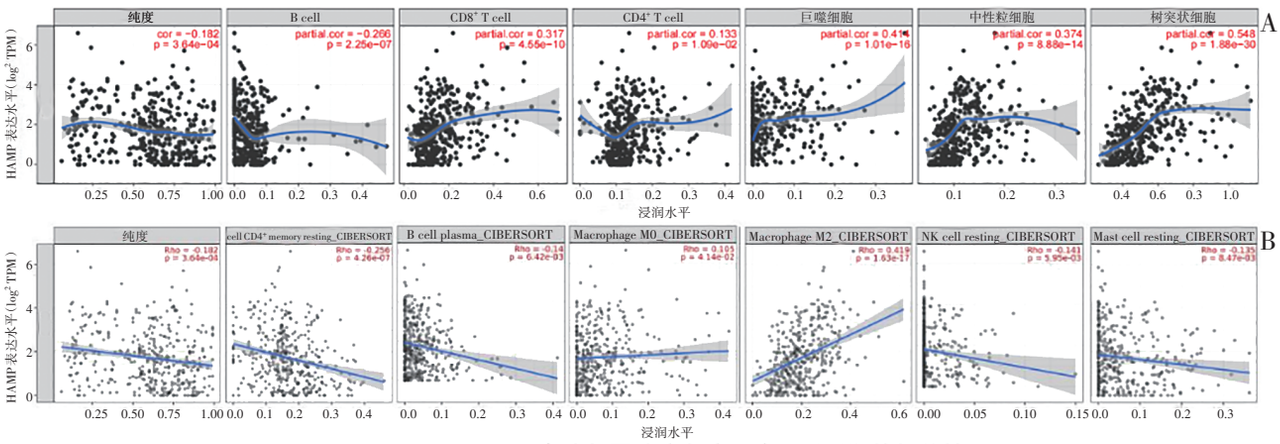


图5　HAMP表达与胃腺癌免疫细胞亚群浸润的相关性

A：TIMER网络服务器；B：CIBERSORT双重验证

2.7　GSEA富集分析　在高HAMP组中，NES值最高的前3个标志项是同种异体移植排斥反应、血管生成、炎症反应，而NES值最低的前3个标志项是紫外线反应、刺猬信号通路、胆固醇体内平衡。高HAMP组中，NES值最低的前3个KEGG项是胞质DNA传感途径、系统性红斑狼疮、硫代葡萄糖苷生物合成神经节系列，而NES值最高的前3个标志项是抗原加工提呈、哮喘、利什曼病感染。另外富集分析表明，在高HAMP组中，一些与免疫相关的通路被激活，如补充反应、细胞凋亡、移植物抗宿主病、自身免疫性甲状腺病、NK细胞介导的细胞毒性、同种异体排斥反应、肠道免疫网络等。

2.8　HAMP的相互作用基因网络分析　HAMP与SLC40A1、LCN2、IGLL1等基因存在相互作用，其中与TREM2、OSCAR2、TYROBP相关性最强（图6）。交叉分析发现，上述基因中存在1个共表达基因。进一步研究表明，TREM2、OSCAR2及TYROBP在多种癌症中显著高表达。

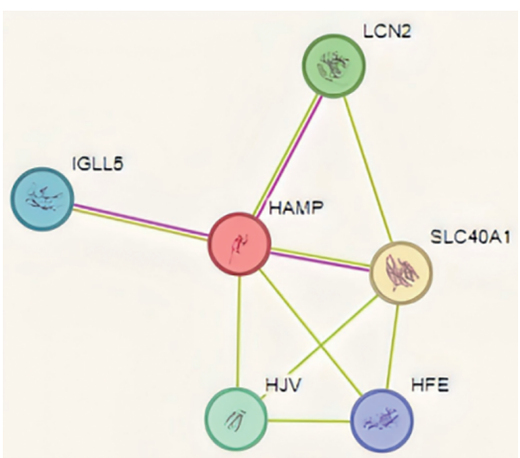


图6　AHAMP相互作用基因相关性最强的PPI图

3　讨论

铁调素的表达在肝脏中最为显著，而在胃、骨骼肌、脑和心脏中很少，在前列腺、睾丸、卵巢、小肠、结肠、肾脏和膀胱中几乎没有[8]。肿瘤细胞的恶性增殖、能量代谢和转移过程高度依赖细胞内铁的稳态维持。在很多癌症中都存在着肿瘤对铁的需求增加，铁被认为是维持肿瘤细胞生长和发展的基本物质。因此，铁水平的升高与肿瘤的生长和进展呈正相关。HAMP基因作为系统铁稳态的主要调节因子，其过表达与各种癌症类型有关，包括前列腺癌、结肠癌等[9]。

胃癌是危害人体健康的恶性肿瘤之一。对于早期胃癌，手术联合化疗有显著的效果，但对于晚期胃癌，其效果并不理想。而免疫疗法为晚期胃癌患者的治疗提供了新希望。多项研究表明，在标准一线化疗的基础上联合PD-1抑制剂能显著改善胃癌晚期患者的生存，且这一成果已被国际指南接受，并纳入了晚期胃癌的一线标准治疗方案中。其中，Check-Mate-649研究作为一项具有里程碑意义的临床试验，正式开启了胃癌治疗的免疫时代[10]。因此，确定新的免疫治疗生物标志物是必要和迫切需要的。

近几年研究发现，铁调素不仅参与机体铁代谢的调控还参与调节机体非特异性免疫。Vela等[11]研究表明，铁调素的异常表达与自身免疫性疾病及恶性肿瘤的发生发展及治疗存在着密切联系。随着研究的深入，本研究发现铁调素可通过骨形态发生蛋白6、IL-6等免疫相关细胞因子相互作用导致疾病的发生。目前关于铁调素和胃癌及TME的相关性研究极少，因此在本研究从生物信息学方面系统地探索铁调素在胃癌中的表达情况，以及潜在的与生物学通路、免疫浸润等方面的关系。本研究显示，HAMP在胃癌中呈现高表达，这与目前在结直肠癌[12]、泌尿生殖系统肿瘤[13]、乳腺癌[14]、肺癌[15]、前列腺癌[16]等癌症中均发现HAMP高表达相符。HAMP

在多种肿瘤中高表达，表明它可以是一种潜在癌型的诊断标志物。其机制可能是铁调素通过调控膜铁转运蛋白的表达量影响肿瘤侵袭性，及通过骨形成蛋白/Smad 信号通路、酪氨酸激酶/信号转导子和转录激活子（JAK/STAT）信号通路引起贫血及肿瘤侵袭的发生。同时本研究发现 HAMP 甲基化水平与 HAMP 表达水平呈正相关。DNA 甲基化是表观遗传修饰方式之一，可以调节基因的适当表达及沉默。一些抑癌基因在肿瘤中的失活就可能是由于其启动子区域 CPG 岛高甲基化所致，且其甲基化水平和基因表达水平负相关。这提示可能存在其他修饰方式促进胃癌中铁调素的表达上调，而甲基化水平或许可以作为胃癌的预后风险因素。

目前 HAMP 在胃癌中的免疫影响尚未得到充分探讨。本研究发现 HAMP 与多种免疫相关基因和免疫相关通路呈正相关，包括一些重要的免疫检查点分子，如 PD-1（PDCD1）、PD-L1（CD274）、LAG3、TIGIT 、LILRB1 和 CTLA-4。这些结果表明 HAMP 可能在调节肿瘤免疫逃逸和抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用，而这些免疫检查点分子又是当前肿瘤免疫治疗的主要靶点。本研究还发现 HAMP 与 TME 中的多种免疫细胞亚群有显著相关性，尤其是树突状细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、$CD8^+$T 细胞等。这些结果说明 HAMP 可能通过影响 TME 中的免疫细胞浸润来影响胃癌患者，因此 HAMP 可作为预测免疫治疗反应的新靶点。

总之，本研究系统研究了 HAMP 在胃癌中的表达水平、HAMP 在胃癌及泛癌基因中突变分析、甲基化关系、生存预后评估、与 HAMP 相互作用的基因、通路富集等，并通过生物基因分析了 HAMP 与免疫相关基因、免疫微环境的关系等，发现 HAMP 是一种有前景的生物预后标志物，在胃癌中发挥着免疫调节作用，为肿瘤免疫疗法提供潜在的可能性。本研究进一步加深了对 HAMP 和胃癌关系的理解。然而，HAMP 与免疫微环境中各种免疫细胞、炎症因子和细胞因子之间相互作用的具体机制，以及 AHMP 与免疫相关基因间的相互作用机制还需要进一步研究。

参　考　文　献

[1] Santucci C, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview[J]. Eur J Cancer Prev, 2020, 29(5): 367-381. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000594.

[2] Zhao Q, Guo W, Wang Y, et al. Immunotherapy for gastric cancer: dilemmas and prospect[J]. Brief Funct Genomics, 2019, 18(2): 107-112. DOI: 10.1093/bfgp/ely019.

[3] 朱文帅，孙菁果，鲁艺，等.GLI1 表达与肿瘤免疫浸润及胃癌临床预后的关系[J].中国现代普通外科进展，2024，27(1)：8-13. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2024.01.002.

[4] Fan Q, Li X, Zhang H, et al. Research progress of tumor-associated macrophages in immune checkpoint inhibitor tolerance in colorectal cancer[J]. World J Gastrointest Oncol, 2024, 16(10): 4064-4079. DOI: 10.4251/wjgo.v16.i10.4064.

[5] Rausei S, Lianos GD. Treatment of gastric cancer[J]. Cancers, 2020, 12(9): 2627. DOI: 10.3390/cancers12092627.

[6] 赵成，纪澄华，马雷，等.淋巴细胞与单核细胞比值和进展期胃癌淋巴结转移的相关性[J].中国现代普通外科进展，2022，25(10)：825-828. DOI: 10.3969/j.issn.1009-9905.2022.10.019.

[7] Kouroumalis E, Notas G, Kouroumalis A, et al. Iron as a therapeutic target in chronic liver disease[J]. World J Gastroenterol, 2023, 29(4): 616-655. DOI: 10.3748/wjg.v29.i4.616.

[8] Duta C, Popa A, Ionescu-Tirgoviste C, et al. Ferroptosis-A shared mechanism for parkinson′s disease and type 2 diabetes[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(16): 8838. DOI: 10.3390/ijms25168838.

[9] Chen M, Zhang L, Wang Y, et al. Integrative multi-omics analysis of identified NUF2 as a candidate oncogene correlates with poor prognosis and immune infiltration in non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11: 656509. DOI: 10.3389/fonc.2021.656509.

[10] Wilhelm T, Karagianni P, Schmitt I, et al. Epigenetic silencing of AKAP12 in juvenile myelomonocytic leukemia[J]. Epigenetics, 2016, 11(2): 110-119. DOI: 10.1080/15592294.2016.1145327.

[11] Vela D, Vela-Gaxha Z. Differential regulation of hepcidin in cancer and non-cancer tissues and its clinical implications[J]. Exp Mol Med, 2018, 50(2): e436. DOI: 10.1038/emm.2017.273.

[12] Udali S, Moruzzi S, Ruzzenente A, et al. Hepcidin and DNA promoter methylation in hepatocellular carcinoma[J]. Eur J Clin Invest, 2018, 48(2): e12870. DOI: 10.1111/eci.12870.

[13] Joachim JH, Mehta KJ. Hepcidin in hepatocellular carcinoma[J]. Br J Cancer, 2022, 127(2): 185-192. DOI: 10.1038/s41416-022-01753-2.

[14] Luo L, Wang H, Zhang R, et al. Targeting ferroptosis for cancer therapy: iron metabolism and anticancer immunity[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(11): 5508-5525. DOI: 10.7150/ajcr.64515.

[15] Marques O, Porto G, Rêma A, et al. Local iron homeostasis in the breast ductal carcinoma microenvironment[J]. BMC Cancer, 2016, 16: 187. DOI: 10.1186/s12885-016-2228-y.

[16] Tesfay L, Clausen KA, Kim JW, et al. Hepcidin regulation in prostate and its disruption in prostate cancer[J]. Cancer Res, 2015, 75(11): 2254-2263. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-2465.

（收稿日期：2024-12-31）