四川大学学报（医学版） 2026，57（2）：427－434
J Sichuan Univ（Med Sci） doi: 10.12182/20260360602

在线全文

二代测序技术检测胃癌患者基因突变及其临床病理特征分析*

钟慧钰，刘堂喻亨，白 玲，李 晋，宋梦媛，周 娟，陈 豪△
四川大学华西医院 实验医学科 临床检验医学研究中心 医工结合研究院，四川省医学检验临床医学研究中心（成都 610041）

【摘要】 **目的** 分析中国胃癌患者的基因突变特征，探讨其与临床病理特征及预后的相关性。**方法** 纳入55例胃癌患者，采用二代测序（next-generation sequencing, NGS）检测肿瘤相关基因突变、微卫星不稳定性（microsatellite instability, MSI）和肿瘤突变负荷（tumor mutational burden, TMB）。分析高频突变基因与临床病理特征及无进展生存期（progression-free survival, PFS）的关系，并利用TCGA-STAD队列（n=436）验证关键发现及分析种族异质性。**结果** 85.45%（47/55）的患者检出突变，高频体系突变基因包括*TP53*（29.09%）、*ARID1A*（16.36%）、*CDH1*（14.55%）、*LRP1B*（14.55%）和*PIK3CA*（12.73%）。*TP53*突变与T4分期（P=0.028）和弥漫型胃癌（P=0.008）相关；*CDH1*突变与印戒细胞癌（P=0.012）和低分化肿瘤相关（P=0.006）。20%（11/55）的患者携带致病性胚系突变。单变量生存分析显示，*CDH1*突变是PFS的独立不良预后因素〔风险比（hazard ratio, HR）=3.110，95%置信区间（confidence interval, CI）：3.370～20.000〕。TCGA队列验证证实，*CDH1*突变的不良预后效应仅存在于亚洲人群（HR=5.00，95%CI：2.01～12.43），表明存在种族的异质性。**结论** 中国胃癌患者具有独特的基因突变谱，关键基因突变与肿瘤侵袭性密切相关。本研究通过多队列验证提示*CDH1*等基因的预后价值可能存在种族差异，强调在中国人群中进行精准分子分型的必要性。

【关键词】 胃癌 二代测序 基因突变 预后 精准医疗

Next-Generation Sequencing-Based Detection of Gene Mutations and Its Association With Clinicopathological Features in Gastric Cancer

ZHONG Huiyu, LIU Tangyuheng, BAI Ling, LI Jin, SONG Mengyuan, ZHOU Juan, CHEN Hao△.
Department of Laboratory Medicine, Clinical Laboratory Medicine Research Center, Institution of Medical and Engineering Integration for Molecular Diagnosis, West China Hospital, Sichuan University & Sichuan Clinical Research Center for Laboratory Medicine,Chengdu 610041, China
△ Corresponding author, E-mail: haochen@wchscu.edu.cn

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82472355, No. 82302623).

[**Abstract**] **Objective** To analyze the gene mutation profile of Chinese patients with gastric cancer and to explore its correlations with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** Fifty-five patients with gastric cancer were enrolled. Next-generation sequencing was performed to detect mutations in cancer-related genes, microsatellite instability, and tumor mutational burden. The associations of high-frequency mutated genes with clinicopathological features and progression-free survival (PFS) were analyzed. Key findings were validated and ethnic heterogeneity was assessed using The Cancer Genome Atlas stomach adenocarcinoma cohort (n = 436). **Results** Somatic mutations were identified in 85.45% (47/55) of patients. The most frequently mutated genes were *TP53* (29.09%), *ARID1A* (16.36%), *CDH1* (14.55%), *LRP1B* (14.55%), and *PIK3CA* (12.73%). *TP53* mutations were associated with T4 stage (P = 0.028) and diffuse-type gastric cancer (P = 0.008). *CDH1* mutations were enriched in signet-ring cell carcinoma (P = 0.012) and poorly differentiated tumors (P = 0.006). Pathogenic germline mutations were identified in 20% (11/55) of patients. Univariate survival analysis revealed that *CDH1* mutation was an independent poor prognostic factor for PFS (hazard ratio = 3.110, 95% confidence interval: 3.370-20.000). Validation in The Cancer Genome Atlas cohort confirmed that the poor prognostic effect of *CDH1* mutation was present only in the Asian subgroup (hazard ratio = 5.00, 95% confidence interval: 2.01-12.43), demonstrating significant ethnic heterogeneity. **Conclusion** Chinese patients with gastric cancer exhibit a distinct gene mutation profile, and key gene mutations are closely associated with tumor aggressiveness. This multi-cohort validation study indicates ethnic differences in the prognostic value of genes such as *CDH1*, highlighting the importance of precision molecular classification in the Chinese population.

[**Key words**] Stomach neoplasms Next-generation sequencing Gene mutation Prognosis Precision medicine

* 国家自然科学基金（No. 82472355、No. 82302623）资助
△ 通信作者，E-mail: haochen@wchscu.edu.cn
出版日期：2026-03-20

胃癌(gastric cancer, GC)是全球癌症相关死亡的主要原因之一,发病率和死亡率存在显著地域差异,东亚地区负担尤为沉重[1]。在中国,年新发病例约占全球总数的37%[2]。尽管诊疗技术不断进步,但胃癌的高度异质性及高比例晚期诊断导致患者5年生存率仍不理想[3]。胃癌的发生发展涉及多基因、多通路的异常改变。基于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)等研究的分子分型已应用于临床实践,其中*TP53*、*PIK3CA*等基因的体系突变以及*CDH1*等基因的胚系突变在胃癌中扮演重要角色[4]。值得注意的是,不同人群的胃癌突变谱存在显著差异,亚洲人群*TP53*突变率通常高于西方人群,而MSI-H亚型在西方人群中比例更高[5-6]。这种人群异质性对胃癌的精准诊疗构成了挑战。

二代测序(next-generation sequencing, NGS)技术能够全面检测基因突变、肿瘤突变负荷(tumor mutational burden, TMB)及微卫星不稳定性(microsatellite instability, MSI),已成为指导靶向及免疫治疗的重要工具[7-8]。然而,现有研究多基于西方人群,在亚洲人群中的适用性有待验证[9-10],且胚系突变在胃癌中的临床意义尚未完全阐明[11-12]。本研究利用NGS技术检测中国胃癌患者的基因突变谱,分析其与临床病理特征及预后的关联。为进一步提升结论的可靠性并探索种族异质性,本研究将自有队列与TCGA公共队列进行交叉验证,特别关注亚洲与西方人群的差异,旨在为中国人群胃癌的精准诊疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2018年5月–2024年05月于四川大学华西医院就诊并行手术治疗的55例胃癌患者组织样本。纳入标准如下:①经病理学检测确诊为胃癌[4];②患者病历资料完整,包括年龄、性别、家族史、病理类型、分期等;③患者术前未接受新辅助放化疗;④无血液系统疾病或免疫缺陷疾病等可能影响检测结果的病症;⑤无合并严重心、肝、肺等重要脏器疾病的情况;⑥成功完成基因检测。本研究经四川大学华西医院伦理委员会批准(批准号:2024年审2277号),所有患者均签署知情同意书。验证队列使用的是公开的、去标识化的公共数据库数据,其使用符合该数据库的数据访问和使用政策。

1.2 样本收集与处理

组织样本采用福尔马林固定石蜡包埋(FFPE)处理,经病理科医师复阅后,选取肿瘤细胞含量≥20%的样本,连续切片15张备用。DNA提取采用磁珠法(恺硕生物科技有限公司,上海),提取后的DNA样品使用Qubit® dsDNA HS Assay Kit(Thermo Fisher Scientific,美国)定量,浓度≥3.63 ng/μL、总量≥200 ng为合格,并采用NanoDrop(Thermo Fisher Scientific,美国)检测$OD_{260/280}$比值,合格标准为1.8 ~ 2.0。

1.3 二代测序检测

1.3.1 文库构建

使用超声打断仪将DNA片段化至200 ~ 400 bp,经末端修复、加接头、PCR扩增后构建文库。其中基因组DNA投入量为100 ~ 200 ng时采用9个PCR循环,50 ~ 100 ng时采用10个循环,循环肿瘤DNA投入量为15 ~ 50 ng时采用8个循环,以确保扩增均匀性并避免过度扩增。

1.3.2 杂交捕获

采用吉因加1021基因Panel(吉因加生物医学工程有限公司,苏州),探针与文库杂交后,通过链霉素磁珠捕获靶序列,洗脱非特异性片段。

1.3.3 测序

在Gene+Seq-200测序仪(华大智造科技股份有限公司,深圳)上完成双端150 bp测序,平均测序深度≥200×,Q30碱基占比≥80%。

1.3.4 数据分析

原始数据经FastQC质控后,使用bcl2fastq转换为fastq格式,通过Genome Analysis Toolkit(Broad Institute,美国)进行变异检测,并基于公共数据库(COSMIC、ClinVar等)进行变异注释及功能预测。MSI状态通过微卫星位点分析确定,TMB计算为每兆碱基突变数。

1.4 公共数据获取与处理

本研究从TCGA数据库下载了胃腺癌(STAD)项目的体细胞突变数据及相关临床信息[13]。分层分析时,根据TCGA提供的种族信息,将患者分为亚洲人群(Asian组,71例)和白人人群(White组,221例)。提取本研究队列中突变频率前5的关键基因(*TP53*、*ARID1A*、*CDH1*、*LRP1B*、*PIK3CA*)在TCGA全队列及两个组中的突变状态进行后续分析。

1.5 统计学方法

采用SPSS 23.0软件分析,计数资料以例数(百分比)表示,组间比较采用χ^2检验或Fisher精确检验。生存分析采用Kaplan-Meier法及log-rank检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。在TCGA-STAD队列中采用与本研究队列相同的统计学方法及判断阈值,分析这些基因的突变频率、与临床病理特征的相关性,以及其与总生存期(overall survival, OS)的关系。在多变量生存分析中,采用Cox比例风险模型校正年龄、性别和临床分期,以评估基因突变的独立预后价值。

2　结果

2.1　胃癌基因突变谱分析

纳入患者中基因突变的总体检出率为85.45%(47/55例),检出者均携带两种及以上突变。其中,检出体系基因突变者36例,检出胚系基因突变者11例,分别占检测阳性患者的76.60%和20.00%。

2.2　体系突变高频基因

发现体系突变频率最高的基因为*TP53*(16例,29.09%),其次为*ARID1A*(9例,16.36%)、*CDH1*(8例,14.55%)、*LRP1B*(8例,14.55%)和*PIK3CA*(7例,12.73%),由于样本量有限,未分析基因共突变情况,高频突变基因检出情况见图1,频率最高的5个基因热点突变情况见网络资源附件附表1～附表5。

2.2.1　*TP53*基因突变分析

纳入患者中*TP53*基因共检出39例野生型和16例突变型,突变型患者均仅携带一个*TP53*突变位点。其中错义突变占比62.50%(10/16),无义突变占比25.00%(4/16),另有12.50%(2/16)为移码突变。*TP53*突变发生在外显子5和6居多,其中c.524G>A、c.742C>T、c.817C>T为*TP53*常见的致癌突变,可导致DNA结合能力丧失。

2.2.2　*ARID1A*基因突变分析

纳入患者中*ARID1A*基因共检出46例野生型和9例突变型,突变型患者均仅携带一个*ARID1A*突变位点。其中无义突变占比55.56%(5/9),移码突变占比33.33%(3/9)。*ARID1A*突变在外显子2和18检出居多,其中c.3826C>T在两例患者中检出,此突变可能引起截短蛋白或mRNA降解,导致功能丧失。

2.2.3　*CDH1*基因突变分析

纳入患者中*CDH1*基因共检出47例野生型和8例突变型,其中4例突变型患者仅携带一个*CDH1*突变位点,另外4例各携带2个突变位点。这12个突变位点以错义突变为主,占41.67%(5/12),其次为剪接位点突变,占33.33%(4/12)。*CDH1*突变在内含子9、外显子4和5检出居多,其中c.1320+1G>T及c.1320+1_1 320+2insT与遗传性弥漫型胃癌相关,c.1320+1G>T及p.F792Lfs*22为已知的1类致病突变。

2.2.4　*LRP1B*基因突变分析

纳入患者中*LRP1B*基因共检出47例野生型和8例突变型,其中7例突变型患者仅携带一个*LRP1B*突变位点,1例携带2个突变位点。这9个突变位点中,错义突变占55.56%(5/9),无义突变占22.22%(2/9)。突变在内含子及多个外显子上检出,其中c.13248-2A>G、c.7880_7882delACAinsGCT、c.6122G>T较为常见,但其功能和致病性尚未明确。

2.2.5　*PIK3CA*基因突变分析

纳入患者中*PIK3CA*基因共检出48例野生型和7例突变型,其中6例突变型患者仅携带一个*PIK3CA*突变位点,1例携带3个突变位点。检出突变均为错义突变,在外显子10和3上检出较多,c.1624G>A、c.1638G>T、c.1637A>G

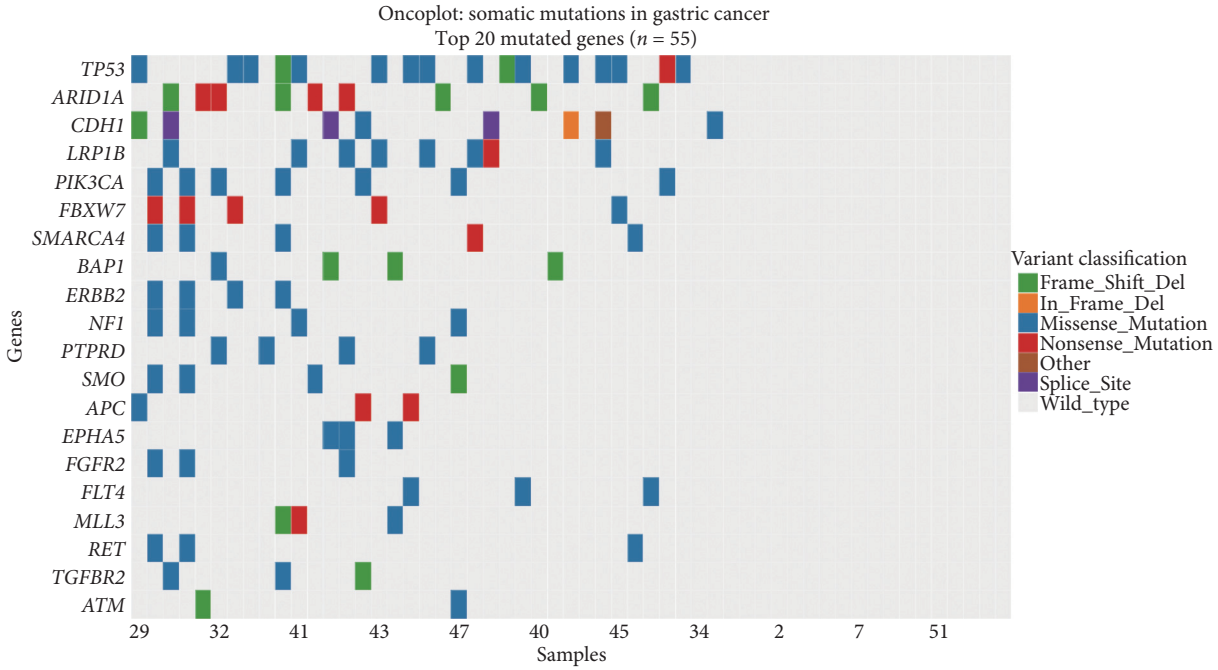

图 1　55例胃癌患者基因突变频谱

Fig 1　Spectrum of gene mutations in 55 gastric cancer patients

和c.3140A>G是*PIK3CA*基因的热点突变,是常见的致癌突变,这些突变导致PI3Kα组成性激活,促进肿瘤发生。

2.2.6 TCGA-STAD队列基因突变谱及与本研究队列比较

为进一步验证以上高频突变基因的突变特征及其人种间差异,本研究整合分析了TCGA-STAD队列中436例具有完整突变信息的胃癌样本。分析结果显示,在TCGA全队列中,*TP53*(48.62%)、*LRP1B*(27.52%)和*ARID1A*(25.23%)为突变频率最高的三个基因。与本队列比较发现,*TP53*与*ARID1A*的突变频率在TCGA队列中更高,*CDH1*(9.40%)则略低,而*LRP1B*与*PIK3CA*(16.28%)突变频率接近。种族分层分析提示,*PIK3CA*突变在Asian组中的频率(19.10%)高于White组(14.96%)。值得注意的是,本队列的*CDH1*突变频率(14.55%)高于TCGA-Asian组(8.99%),提示中国人群可能存在特有的*CDH1*突变富集趋势。热点突变分析进一步揭示了人群异质性,如Asian组中*TP53* p.R248Q(6.67%)和*PIK3CA* p.H1047R(26.32%)的频率明显高于White组。TCGA队列完整的突变频谱及热点突变分布见网络资源附件附图1、附图2。

2.3 胚系突变及其他变异分析

纳入患者中11例(20.00%)检出致病性/可能致病性胚系突变,其中*MSH6*基因(9例,16.36%)突变检出率最高。胚系突变主要富集于DNA修复通路(*BRCA2*/*BRCA1*/*ATM*/*POLE*,9例,16.36%)和错配修复系统(*MSH2*/*MSH6*/*MSH3*/*PMS2*,9例,16.36%)。除胚系SNV外,还检测到15例(27.27%)存在拷贝数变异(CNV),以及4例(7.27%)存在结构变异(SV)。

2.4 高频突变基因与胃癌临床病理特征的关联及跨队列验证

2.4.1 患者基本信息及临床病理特征

本研究共纳入55例胃癌患者,其中男性28例(50.91%),女性27例(49.09%)。年龄范围为21~81岁,中位年龄56岁。Ⅰ~Ⅱ期患者占比38.18%(21例),Ⅲ~Ⅳ期患者占比61.82%(34例)。病理类型以腺癌为主(40例,72.73%),Lauren分型以弥漫型为主(32例,58.18%),此外肠型19例(34.55%)。具体临床病理信息见网络资源附件附表6。进一步评估本研究队列与TCGA-STAD队列人群的可比性发现,本队列与TCGA全队列在性别分布上高度一致,但患者更年轻、晚期(Ⅲ~Ⅳ期)比例更高且弥漫型占比较为突出。具体基线特征对比情况见表1。在患者年龄和性别分布上本研究队列与TCGA-Asian组更具可比性,但弥漫型占比高的特征依然明显。这些差异提示本研究队列可能代表了更具侵袭性的胃癌病例,在后续跨队列分析中需考虑这一异质性。

2.4.2 临床病理特征相关性及跨队列验证

对突变频率前五的基因(*TP53*、*ARID1A*、*CDH1*、*LRP1B*及*PIK3CA*)与临床病理特征的关联分析显示,在本研究队列中,*TP53*突变与T4分期(P=0.028)和弥漫型胃癌(P=0.008)相关;*ARID1A*突变富集于N3期(P=0.013)和M1期(P=0.032)患者;*CDH1*突变与印戒细胞癌(P=0.012)和低分化肿瘤(P=0.006)相关;*LRP1B*突变与肿瘤大小≥5 cm(P=0.010)和Ⅳ期分期(P=0.029)相关;*PIK3CA*突变则多见于Borrmann Ⅲ-Ⅳ型肿瘤(P=0.034)和中分化肿瘤(P=0.046)。性别、年龄等其他临床特征与上述基因突变无显著关联。

在TCGA-STAD队列中的进一步验证分析揭示了显著的人群异质性。TCGA全队列分析验证了*TP53*突变与更高T分期的关联(χ^2=4.62, P=0.031)。在Asian组中,*TP53*突变与M1分期相关(P=0.038),*ARID1A*与更晚的病理分期(P=0.043)和T分期(P=0.0045)相关,*PIK3CA*突变则与更晚的病理分期(P=0.010)、T分期(P=0.024)及N分期(P=0.029)相关,这与本单位队列的发现趋势一致。然而,在White组中,上述多数关联均不显著,但观察到*ARID1A*、*CDH1*和*LRP1B*突变与年龄的关联(均P<

表 1 本研究队列与TCGA-STAD队列基线特征对比

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the in-house cohort and the TCGA-STAD cohort

Feature	In-house (n = 55)	TCGA-all (n = 436)	TCGA-Asian (n = 71)	TCGA-White (n = 221)
Male/case (%)	28 (50.91)	221 (50.69)	44 (61.97)	128 (57.92)
Age/yr.	56	66	66	67
AJCC stage Ⅲ-Ⅳ/case (%)	34 (61.82)	222 (50.92)	38 (53.52)	119 (53.85)
Lauren classification/case (%)				
Intestinal	19 (34.55)	215 (49.31)	29 (40.85)	118 (53.39)
Diffuse	32 (58.18)	175 (40.14)	36 (50.70)	83 (37.56)
Mixed/Other	4 (7.27)	46 (10.55)	6 (8.45)	20 (9.05)

Due to missing clinical information for some samples in the TCGA cohort, the total number of samples for each characteristic may be less than the overall sample size. Percentages were calculated based on available data.

0.05)，呈现出不同的临床关联模式。见表2。

2.5 高频突变基因的预后价值及跨队列验证

为探究*TP53*、*ARID1A*、*CDH1*、*LRP1B*和*PIK3CA*基因突变对胃癌患者无进展生存期(progression-free survival, PFS)的影响，我们对本研究队列胃癌患者随访截止到2025年4月30日。通过Kaplan-Meier法和Cox比例风险模型进行分析生存数据，单变量生存分析显示，*CDH1*突变与较短的PFS相关(P= 0.013)，其风险比(hazard ratio, HR)为3.110〔95%置信区间(confidence interval, CI): 3.370~20.000〕，差异具有统计学意义。在调整年龄、性别和临床分期后，多变量分析中该关联不再显著(HR= 1.688, 95%CI: 0.605 ~ 4.708, P= 0.317)，提示结果可能受混杂因素影响。*TP53*、*ARID1A*、*LRP1B*和*PIK3CA*基因突变状态对PFS的影响差异无统计学意义(均P> 0.05)。相应单变量分析生存曲线如图2所示。多变量生存分析结果森林图见网络资源附件附图3。

为验证上述发现并探索其人群异质性，本研究在TCGA-STAD队列中进一步分析了上述基因与OS的关联，并进行了全队列及种族分层的多变量Cox回归分析(校正年龄、性别与临床分期)。全队列多变量分析显示，*TP53*、*ARID1A*、*CDH1*、*LRP1B*和*PIK3CA*突变均未表现出与OS的独立预后关联(均P> 0.05)。然而，在种族分层多变量分析中，结果显示出显著的人群异质性：在亚洲人群中，*CDH1*突变与更长的OS显著相关(校正后HR= 0.19, 95%CI: 0.05 ~ 0.67, P= 0.010)，提示其可能为亚洲人群胃癌的保护性因素；而*ARID1A*突变在白种人群中与更差的OS相关(校正后HR= 1.80, 95%CI: 1.06 ~ 3.05, P= 0.030)。此外，*TP53*突变在Asian组单变量分析中表现出保护性趋势(*HR*= 0.39, 95%CI: 0.16 ~ 0.93, P = 0.034)，但在多变量校正后未达显著水平(校正后HR= 2.27, P= 0.112)，提示其预后意义可能受混杂因素影响或存在人群特异性。在White组中，未发现上述基因突变与OS存在统计学关联(均 P > 0.05)。上述结果进一步支持了基因预后价值中存在显著的种族异质性。TCGA-STAD队列单变量分析详细信息见图3，TCGA全队列及按人种分层的高频突变基因生存曲线图及分析结果见网络资源附件附图4及附表7。

3 讨论

胃癌的高度异质性使得基于分子分型的精准治疗成为改善预后的重要方向之一[4, 14]。然而，当前主导的分子分型体系主要基于西方人群数据，其在亚洲人群，尤其是中国患者中的普适性有待验证[15-16]。本研究通过NGS检测初步描述了中国胃癌患者的分子图谱，并通过TCGA队

表 2　高频突变基因与临床特征关系及TCGA队列验证摘要

Table 2　Relationship between high-frequency gene mutations and clinical features with validation in TCGA cohort

Gene	Clinical feature	Statistic and P value of in-house cohort	Statistic and P value of TCGA-all	Statistic and P value of TCGA-Asian	Statistic and P value of TCGA-White
TP53	T stage	χ^2 = 4.85, P = 0.028	χ^2 = 4.62, P = 0.031	-	-
	Duffuse type	χ^2 = 6.96, P = 0.008	-	-	-
	M stage	-	-	P = 0.038	-
ARID1A	N stage	χ^2 = 6.12, P = 0.013	-	-	-
	M stage	χ^2 = 4.62, P = 0.032	-	-	-
	Pathological stage	-	-	P = 0.043	-
	T stage	-	-	P = 0.005	-
	Age	-	χ^2 = 4.58, P = 0.033	-	χ^2 = 4.58, P = 0.033
CDH1	Signet-ring cell carcinoma	P = 0.012	-	-	-
	Poorly differentiated	P = 0.006	-	-	-
	Age	-	χ^2 = 4.43, P = 0.035	-	χ^2 = 4.43, P = 0.035
LRP1B	Tumor size ⩾5 cm	χ^2 = 6.67, P = 0.010	-	-	-
	Clinical stage Ⅳ	χ^2 = 4.78, P = 0.029	-	-	-
	Age	-	χ^2 = 5.46, P = 0.019	-	χ^2 = 5.46, P = 0.019
PIK3CA	Borrmann type Ⅲ-Ⅳ	P = 0.034	-	-	-
	Moderately differentiated	χ^2 = 3.98, P = 0.046	-	-	-
	Pathological stage	-	-	P = 0.010	-
	T stage	-	-	P = 0.024	-
	N stage	-	-	P = 0.029	-

Due to some variables having theoretical frequencies of less than 5, Fisher's exact test was used for some inter-group comparisons, and no test statistics are provided. The table only displays associations with statistical significance (P < 0.05); non-significant items are not listed.

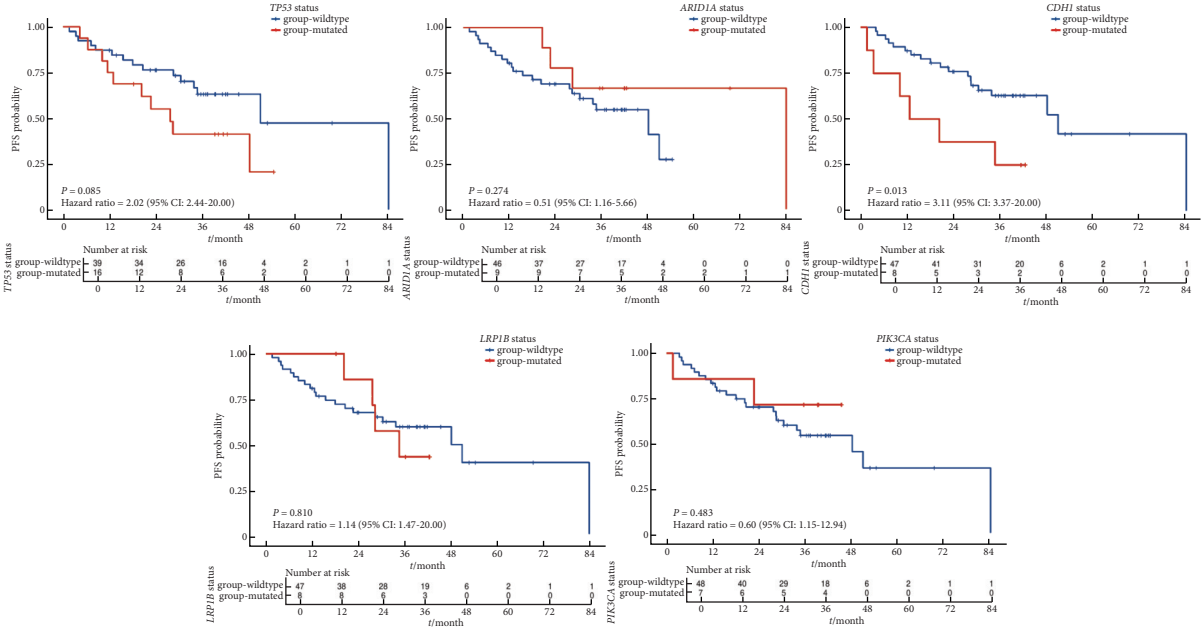

图 2 高频突变基因对胃癌患者PFS影响（*n*=55）

Fig 2 Effect of high-frequency gene mutations on PFS in GC patients (*n* = 55)

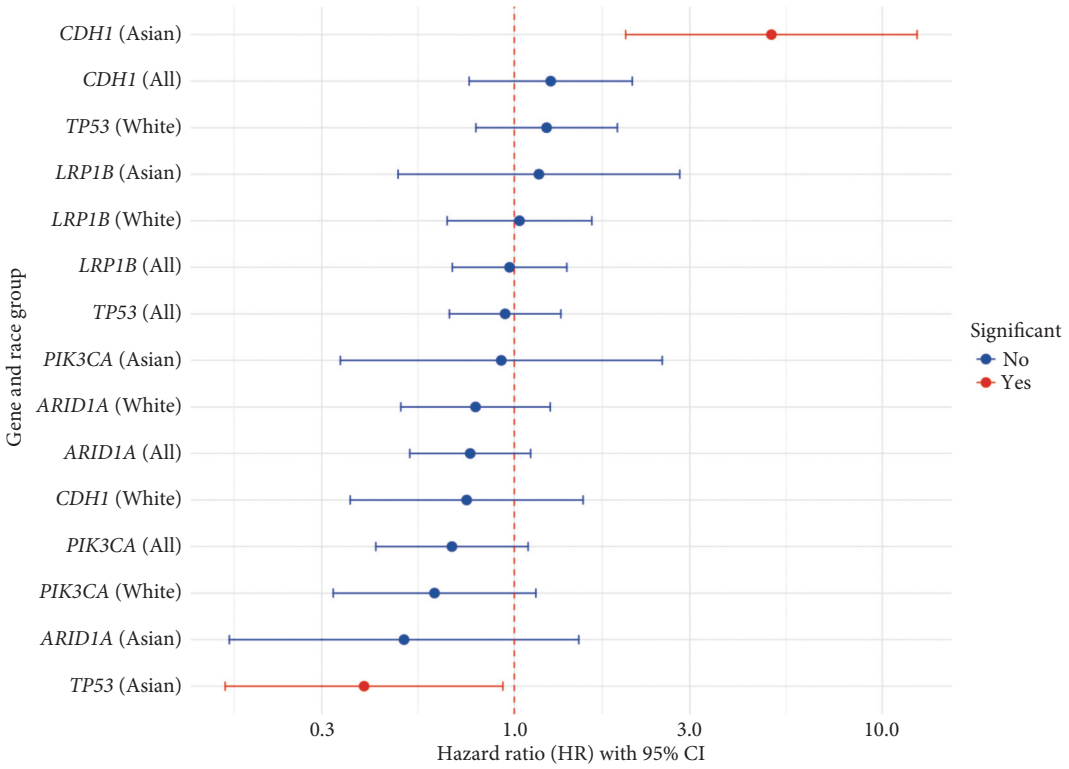

图 3 高频突变基因在TCGA队列中的生存分析概况

Fig 3 Summary of survival analysis of high-frequency mutated genes in TCGA cohort

列验证提示了关键突变基因的种族异质性，为东亚人群胃癌的精准医疗提供了新的见解。

本研究纳入的胃癌患者队列中鉴定的突变率前五位的高频突变基因*TP53*、*ARID1A*、*CDH1*、*LRP1B*和*PIK3CA*中，*TP53*突变率(29.09%)低于亚洲人群既往报道[15]，可能与样本量以及本研究中弥漫型胃癌比例更高有关；但*TP53*突变与更高的T分期和弥漫型胃癌的相关性($P<0.05$)与亚洲人群的其他研究结果一致，进一步支

持了其在胃癌中的驱动作用[17]。值得注意的是，本研究中*CDH1*突变频率（14.55%）虽低于西方人群[18]，但其突变与印戒细胞癌和低分化肿瘤显著相关（$P<0.05$），提示*CDH1*作为中国人群遗传性弥漫型胃癌潜在标志物的价值，与现有报道一致[11]。此外，本研究队列中*ARID1A*的无义突变频率（55.56%）明显高于既往报道[19]，且其突变与淋巴结转移和远处转移相关，同时*LRP1B*在β-螺旋桨结构域存在未知功能突变的富集，提示本研究发现的高频突变基因在胃癌发生发展中的作用可能存在异质性，且在不同人群中表现不同，为探索中国胃癌患者特有的致病机制提供了线索。尤为重要的是，本研究队列中*TP53*、*ARID1A*等基因与侵袭性特征的关联在TCGA-STAD队列亚洲人群中得以重复，而在白种人亚组中则呈现不同模式。外部队列分析进一步提示了人群异质性的存在。

进一步针对高频突变基因的生存分析结果显示，*CDH1*突变是患者PFS的独立不良预后因素（HR= 3.110，P= 0.013）。*CDH1*突变导致细胞间黏附功能丧失和上皮-间质转化（EMT）激活，进而增强肿瘤的侵袭转移能力，可能是患者预后较差的重要原因[20]。尽管自有队列中位随访时间尚不足以评估长期生存，但PFS作为结局指标，其事件多发生于治疗后早期阶段，本研究随访截止时，已记录了足以支撑对*CDH1*突变短期预后价值进行稳健评估的早期进展事件，且分析结果提示了*CDH1*突变在驱动胃癌早期快速进展中的重要作用，对于识别高危、易早期复发的患者群体具有特别的临床警示意义。通过引入TCGA-STAD队列进行外部验证，*CDH1*突变的不良预后价值在亚洲人群分组中得到初步验证（HR= 5.00，P= 0.000 5），这与近期一项系统综述关于*CDH1*突变与胃癌不良预后相关的结论一致[21]，但在白人人群分组中未观察到这一关联，这一方面支持了本研究队列发现的可靠性，另一方面提示了不同遗传背景下的肿瘤生物学行为可能存在差异。值得注意的是，*CDH1*突变与PFS的关联在多变量分析中不再显著，提示单变量结果可能受混杂因素影响，或样本量限制导致统计效能不足。此外，*TP53*突变在TCGA亚洲亚组中显示出保护性趋势，这与既往多数报道及本研究队列发现相悖，挑战了其作为传统“不良预后”指标的普适性，但这一发现也揭示了特定人群背景下p53功能的复杂性[22]。*ARID1A*和*PIK3CA*突变与晚期临床特征的关联在TCGA亚洲亚组中得以重复，但在白人亚组中未显现，进一步支持了这些基因的驱动作用可能在亚洲人群中更为凸显。上述结果共同表明，基于西方人群建立的胃癌分子图谱和预后模型在直接应用于中国患者时可能存在局限性，开发本土化的预测工具至关重要。同时，本研究队列中20.00%的患者检出胚系基因突变，且突变基因集中于DNA损伤修复通路，这一发现与一项大型前瞻性研究（GASTHER）结论相符，该研究在未筛选的胃癌患者中同样发现了可观的胚系突变检出率（14.5%），且突变富集于同源重组修复等通路[23]，提示对胃癌患者进行胚系突变检测可能具有一定的临床价值。值得探讨的是，本研究队列与TCGA队列在临床特征上存在差异，尤其是弥漫型胃癌比例明显更高，这要求我们审慎解读跨队列比较的结果。这种异质性可能引入混杂因素，削弱特定基因和表型关联的跨队列可重复性，但尽管存在临床背景的差异，*CDH1*突变的不良预后效应在TCGA亚洲亚组中依然得到重复。这一关键结果表明，*CDH1*的预后效应能够超越其偏好的组织学类型，从侧面印证了种族异质性是比临床异质性更为根本的影响因素，进而提示了*CDH1*作为特定人群生物标志物的潜在价值。

综上所述，本研究通过NGS技术系统描绘了中国胃癌患者的基因突变谱，并利用跨队列比较，揭示了*CDH1*和*TP53*等关键基因预后价值可能存在种族异质性。但本研究仍存在局限性，如单中心设计、样本量有限可能影响种族亚组分析的统计效能和低频突变的评估，导致有潜在生物学意义的关联未被识别，虽进一步利用公共数据进行验证，但TCGA中亚洲样本量仍相对较少。此外，因样本量限制，未能探索共突变模式（如*TP53*与*PIK3CA*）在协同驱动肿瘤的恶性生物学行为或调控治疗反应中可能的作用。但本研究作为一项探索性分析，为后续研究提供了初步线索，并提出了“种族异质性”这一科学假设，为后续研究提供了明确的靶点与方向。未来在前瞻性、多中心的中国人群队列中验证结论，同时结合转录组、免疫微环境等多组学数据，开展系统的共突变与功能实验，以深入阐释其背后的生物学机制。在相关基因突变的预后价值方面，课题组也将通过延长随访时间进行后续探索。尽管存在上述局限，本研究仍充分展现了NGS技术在肿瘤精准诊疗中的优势，强调了在中国人群中进行特异性分子分型和预后评估的紧迫性和重要性，为胃癌的个体化精准诊疗和预后改善提供了关键证据和新的策略。

*　　*　　*

作者贡献声明　钟慧钰负责论文构思、正式分析、调查研究、研究方法和初稿写作，刘堂喻亨负责调查研究和验证，白玲和李晋负责调查研究、研究方法和初稿写作，宋梦媛负责审读与编辑写作，周娟负责研究方法和审读与编辑写作，陈豪负责经费获取、研究方法和研究项目管理。所有作者已经同意将文章提交给本刊，且对将要发表的版本进行最终定稿，并同意对工作的所有方面负责。

Author Contribution　ZHONG Huiyu is responsible for

conceptualization, formal analysis, investigation, methodology, and writing--original draft. LIU Tangyuheng is responsible for investigation and validation. BAI Ling and LI Jin are responsible for investigation, methodology, and writing--original draft. SONG Mengyuan is responsible for writing--review and editing. ZHOU Juan is responsible for methodology and writing--review and editing. CHEN Hao is responsible for funding acquisition, methodology, and project administration. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Declaration of Conflicting Interests All authors declare no competing interests.

参 考 文 献

[1] International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2022: Global Cancer Statistics 2022. (2024-02-08)[2025-05-20]. https://gco.iarc.fr/.

[2] HAN B, ZHENG R, ZENG H, *et al*. Cancer incidence and mortality in China, 2022. J Natl Cancer Cent, 2024, 4(1): 47-53. doi: 10.1016/j.jncc.2024.01.006.

[3] CHEN Y, JIA K, XIE Y, *et al*. The current landscape of gastric cancer and gastroesophageal junction cancer diagnosis and treatment in China: a comprehensive nationwide cohort analysis. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 42. doi: 10.1186/s13045-025-01698-y.

[4] 林青雨, 戴伟钢, 李引, 等. 中国临床肿瘤学会胃癌诊疗指南(2025版)更新要点解读. 消化肿瘤杂志(电子版), 2025, 17(3): 299-307. doi: 10.3969/j.issn.1674-7402.2025.03.004.
LIN Q Y, DAI W G, LI Y, *et al*. Interpretation of the key updates in the 2025 edition of the Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for the diagnosis and treatment of gastric cancer. Journal of Digestive Oncology(Electronic Version), 2025, 17(3): 299-307. doi: 10.3969/j.issn.1674-7402.2025.03.004.

[5] JANJIGIAN Y Y, CECCHINI M, SHITARA K, *et al*. Genomic landscape of late-stage gastric cancer: analysis from KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 studies. JCO Precis Oncol, 2025, 9: e2400456. doi: 10.1200/PO-24-00456.

[6] OOKI A, OSUMI H, YOSHINO K, *et al*. Potent therapeutic strategy in gastric cancer with microsatellite instability-high and/or deficient mismatch repair. Gastric Cancer, 2024, 27(5): 907-931. doi: 10.1007/s10120-024-01523-4.

[7] RACA G, ASTBURY C, BEHLMANN A, *et al*. Points to consider in the detection of germline structural variants using next-generation sequencing: A statement of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). Genet Med, 2023, 25(2): 100316. doi: 10.1016/j.gim.2022.09.017.

[8] ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. Nature, 2020, 578(7793): 82-93. doi: 10.1038/s41586-020-1969-6.

[9] 蒋婷, 王平, 黄新恩. 液体活检在胃癌诊疗中的研究进展. 医学研究杂志, 2022, 51(5): 22-25. doi: 10.3760/cma.j.cn421213-20221017-00761.
JIANG T, WANG P, HUANG X E. Research progress of liquid biopsy in the diagnosis and treatment of gastric cancer. J Med Res, 2022, 51(5): 22-25. doi: 10.3760/cma.j.cn421213-20221017-00761.

[10] MA S, ZHOU M, XU Y, *et al*. Clinical application and detection techniques of liquid biopsy in gastric cancer. Mol Cancer, 2023, 22(1): 7. doi: 10.1186/s12943-023-01715-z.

[11] USUI Y, TANIYAMA Y, ENDO M, *et al*. *Helicobacter pylori*, homologous-recombination genes, and gastric cancer. N Engl J Med, 2023, 388(13): 1181-1190. doi: 10.1056/NEJMoa2211807.

[12] 中国抗癌协会肿瘤标志物专业委员会, 上海市抗癌协会肿瘤标志物专业委员会. 基于中国人群的BRCA胚系突变筛查专家共识(2024年版). 中国癌症杂志, 2024, 34(2): 220-238. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.02.010.
Society of Tumor Biomarkers, China Anti-Cancer Association, Society of Tumor Biomarkers, Shanghai Anti-Cancer Association. Expert consensus on BRCA germline mutation screening in Chinese population (2024 version). China Oncology, 2024, 34(2): 220-238. doi: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2024.02.010.

[13] Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature, 2014, 513(7517): 202-209. doi: 10.1038/nature13480.

[14] AJANI J A, D'AMICO T A, BENTREM D J, *et al*. Gastric Cancer, Version 2. 2025, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 2025, 23(5): 169-191. doi: 10.6004/jnccn.2025.0022.

[15] TOTOKI Y, SAITO-ADACHI M, SHIRAISHI Y, *et al*. Multiancestry genomic and transcriptomic analysis of gastric cancer. Nat Genet, 2023, 55(4): 581-594. doi: 10.1038/s41588-023-01333-x.

[16] BLAIR V R, MCLEOD M, CARNEIRO F, *et al*. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. Lancet Oncol, 2020, 21(8): e386-e397. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30219-9.

[17] WANG H, DING Y, CHEN Y, *et al*. A novel genomic classification system of gastric cancer via integrating multidimensional genomic characteristics. Gastric Cancer, 2021, 24(6): 1227-1241. doi: 10.1007/s10120-021-01201-9.

[18] RYAN C E, FASAYE G A, GALLANIS A F, *et al*. Germline *CDH1* variants and lifetime cancer risk. JAMA, 2024, 332(9): 722-729. doi: 10.1001/jama.2024.10852.

[19] ZHANG C, ZHANG J, XU F P, *et al*. Genomic landscape and immune microenvironment features of preinvasive and early invasive lung adenocarcinoma. J Thorac Oncol, 2019, 14(11): 1912-1923. doi: 10.1016/j.jtho.2019.07.031.

[20] CORSO G, MAGNONI F, MASSARI G, *et al*. *CDH1* germline mutations in healthy individuals from families with the hereditary diffuse gastric cancer syndrome. J Med Genet, 2022, 59(4): 313-317. doi: 10.1136/jmedgenet-2021-108226.

[21] DECOURTYE-ESPIARD L, GUILFORD P. Hereditary diffuse gastric cancer. Gastroenterology, 2023, 164(5): 719-735. doi: 10.1053/j.gastro.2023.01.038.

[22] XU B, MAIMAITIJIANG A, NUERBIYAMU D, *et al*. The multifaceted role of p53 in cancer molecular biology: insights for precision diagnosis and therapeutic breakthroughs. Biomolecules, 2025, 15(8): 1088. doi: 10.3390/biom15081088.

[23] USON P L S Jr, RIEGERT-JOHNSON D, BOARDMAN L, *et al*. Germline cancer susceptibility gene testing in unselected patients with colorectal adenocarcinoma: a multicenter prospective study. Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(3): e508-e528. doi: 10.1016/j.cgh.2021.04.013.

(2025 – 09 – 28收稿, 2026 – 01 – 23修回)

编辑 刘 华

开放获取 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/。

OPEN ACCESS This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/.

© 2026《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*