



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260101

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260101

China Journal of General Surgery, 2026, 35(4):774-786.

· 胃肠外科专题研究 ·

基于蛋白组孟德尔随机化与共定位分析的胃癌风险相关候选蛋白研究

刘娇艳¹, 丁丹¹, 刘倩², 朱红伟³, 孙晶⁴, 罗彬萍⁵, 康丽阳⁵

(中南大学湘雅三医院 1. 门诊综合护理单元 2. 护理部 3. 肝胆外科 4. 儿科 5. 皮肤科, 湖南 长沙 410013)

摘要

背景与目的: 胃癌早期症状隐匿且缺乏可规模化普及的高效早筛手段, 而循环血浆蛋白具备可检测与可干预潜力。研究旨在利用遗传工具系统评估血浆蛋白与胃癌风险的潜在因果关联。

方法: 以4 907个循环血浆蛋白的pQTL汇总统计作为暴露数据, 以FinnGen R12胃癌GWAS数据作为结局, 开展双样本孟德尔随机化(MR)筛查。对候选信号进一步进行基于汇总数据的孟德尔随机化(SMR)/依赖工具的异质性分析及贝叶斯共定位分析, 以评估蛋白信号与胃癌风险信号共享因果变异的可能性。随后采用独立欧洲人群胃癌GWAS数据集进行外部验证及Meta分析。进一步结合TCGA-STAD、GTEx及GEPIA2数据库, 对优先候选基因的表达特征、预后价值及相关生物学过程进行验证。

结果: MR筛查共获得84个与胃癌风险相关的候选蛋白, 其中36个呈风险增加方向, 48个呈保护方向。SMR分析进一步筛选出11个阳性蛋白。贝叶斯共定位分析显示, HGF具有最强共享因果变异支持(PP.H4=0.792)。外部GWAS验证及Meta分析进一步支持遗传预测的循环HGF水平升高与胃癌风险增加相关($OR=1.224$, 95% $CI=1.070\sim1.401$, $P=0.003$)。转录组分析显示, HGF在胃癌组织中表达升高, 且高表达与较差总体生存及无病生存相关。GSEA结果提示, HGF相关基因主要富集于细胞外基质重塑、血管生成及免疫调控等生物学过程。

结论: 本研究构建了胃癌风险相关循环蛋白的遗传优先级图谱, 并在多层次遗传证据链中优先支持HGF作为胃癌风险相关候选蛋白。相关结果为胃癌风险分层、机制研究及后续临床验证提供了新的分子线索。

关键词

胃肿瘤; 血蛋白质类; 孟德尔随机化分析; 贝叶斯共定位分析

中图分类号: R735.2

Proteome-wide Mendelian randomization and colocalization analysis identifying candidate proteins associated with gastric cancer risk

LIU Jiaoyan¹, DING Dan¹, LIU Qian², ZHU Hongwei³, SUN Jing⁴, LUO Binping⁵, KANG Liyang⁵

(1. Comprehensive Outpatient Nursing Unit 2. Department of Nursing 3. Department of Hepatobiliary Surgery 4. Department of Pediatrics 5. Department of Dermatology, the Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

基金项目: 湖南省自然科学基金资助项目(2026JJ80451)。

收稿日期: 2026-02-20; **修订日期:** 2026-04-22。

作者简介: 刘娇艳, 中南大学湘雅三医院主管护师, 主要从事消化道肿瘤临床护理方面的研究。

通信作者: 丁丹, Email: tinkledan@163.com

Abstract

Background and Aims: Gastric cancer lacks highly effective and widely applicable biomarkers for early detection. Circulating proteins are measurable molecular intermediates with potential biological and clinical relevance. This study aimed to systematically evaluate the genetic associations between circulating plasma proteins and gastric cancer risk and to prioritize proteins with convergent genetic evidence.

Methods: A two-sample Mendelian randomization (MR) analysis was conducted using pQTL summary statistics for 4 907 plasma proteins as exposures and FinnGen Release 12 gastric cancer GWAS data as the outcome. Candidate signals were further evaluated using summary-data-based Mendelian randomization (SMR)/heterogeneity in dependent instruments (HEIDI) analysis and Bayesian colocalization analysis to assess the probability of shared causal variants between protein and gastric cancer signals. Independent European gastric cancer GWAS data were subsequently used for external validation and meta-analysis. TCGA-STAD, GTEx, and GEPIA2 datasets were further used to investigate tissue expression, prognostic relevance, and associated biological processes of the prioritized candidate gene.

Results: The MR screen identified 84 candidate proteins associated with gastric cancer risk, including 36 risk-increasing and 48 protective signals. SMR analysis further prioritized 11 positive proteins. Bayesian colocalization analysis showed that HGF had the strongest evidence for a shared causal variant (PP.H4=0.792). External GWAS validation and meta-analysis further supported the association between genetically predicted higher circulating HGF levels and increased gastric cancer risk ($OR=1.224$, 95% $CI=1.070-1.401$, $P=0.003$). Transcriptomic analyses demonstrated that HGF was upregulated in gastric cancer tissues, and high HGF expression was associated with poorer overall survival and disease-free survival. GSEA indicated that HGF-related genes were mainly enriched in extracellular matrix remodeling, angiogenesis, and immune regulatory processes.

Conclusion: This study constructed a genetic prioritization landscape of circulating proteins associated with gastric cancer risk and provided convergent genetic evidence supporting HGF as a prioritized gastric cancer-related candidate protein. These findings offer molecular clues for future risk stratification, mechanistic investigation, and clinical validation in gastric cancer.

Key words

Stomach Neoplasms; Blood Proteins; Mendelian Randomization Analysis; Bayesian Colocalization

CLC number: R735.2

胃癌是全球范围内疾病负担最重的消化道恶性肿瘤之一。基于国际癌症研究机构 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 更新的 GLOBOCAN 2022 估计, 2022 年全球胃癌新发病例与死亡病例分别约为 96.9 万与 66.0 万, 提示其总体疾病负担依旧显著^[1]。临床层面, 胃癌早期症状隐匿、缺乏可规模化普及的高效早筛手段, 是导致相当比例患者确诊时已处于进展期的重要原因。内镜仍是高危人群筛查与监测的关键技术路径^[2-3], 例如在部分高发地区 (如东亚) 通过内镜筛查、幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, *H. pylori*) 防控及治疗策略优化取得一定进展, 但从全球尺度看, 胃

癌的早期发现率仍不理想, 且不同地区在筛查策略、覆盖范围与依从性方面存在显著差异^[4]。在 SEER 统计中, 胃癌 5 年相对生存率随分期呈明显阶梯式下降, 远处转移期仍处于极低水平^[5]。因此, 如何从病因学层面进一步识别与胃癌风险相关且具有生物学可解释性的分子线索, 以支撑高危人群风险分层、早期预警和后续机制研究, 仍是胃癌防控体系中的关键科学问题^[6]。

血浆蛋白处于从遗传变异到分子表型, 再到临床结局的关键中间层, 既能反映肿瘤发生发展和微环境诱导的系统性反应, 也更贴近临床可重复检测与生物学验证的实际场景。当前临床常用

的血清肿瘤标志物（如CEA、CA19-9、CA72-4等）在胃癌的辅助诊断、疗效监测或复发提示中具有一定价值，但总体上对早期胃癌的敏感度与特异性有限，且在不同研究人群、检测平台与阈值设定间存在明显异质性，难以胜任人群筛查或作为可靠的早诊工具^[7-8]。在此背景下，基于高通量蛋白组学平台（如PEA/Olink、质谱等）的多蛋白联合标志物研究迅速发展；因此，基于靶向血浆蛋白组学筛选多蛋白组合，在早期胃癌识别中表现出较高的判别性能^[9]；也有前瞻性设计的研究尝试在从胃癌前病变再到早期癌连续谱系中评估血浆蛋白信号，以提升其更接近早期预警窗口的证据强度，并强调跨队列验证与临床可实施性的必要性^[7,10]。然而，这类发现性研究的相关性证据仍然难以区分蛋白变化究竟是胃癌发生风险相关的上游分子线索，还是肿瘤形成后的伴随改变，因此仍需要更强的因果推断框架加以补充。

需要指出的是，尽管取得进展，现有血浆蛋白标志物研究仍面临若干方法学挑战。首先，许多候选蛋白来自确诊时病例与对照比较，这类蛋白改变可能更接近肿瘤已形成后的系统性反应而非真正可用于早期预警的前驱信号；因此相关研究逐渐开始重视癌前病变、预诊断样本、前瞻性设计等研究方案来验证时间窗与可迁移性^[7,10]。其次，胃癌病因与分子分型高度异质（包括肿瘤部位差异、组织学分型及分子亚型等），不同队列在人群构成、对照选择、采血时点、分期谱系和治疗暴露等方面的差异，均可能影响蛋白信号的外部可重复性与可比性^[11-12]。同时，不同技术平台的比较研究^[13]指出，平台选择本身就会对可检测蛋白谱系及差异蛋白识别产生实质影响。此外，不同研究在面板覆盖、缺失值处理、批次效应校正与标准化策略等方面的差异，进一步放大了结果间的异质性。此外，胃癌具有明确的感染病因学背景，慢性*H. pylori*感染被认为是胃癌的主要可干预致病因素^[14]，而随机证据与系统综述也支持*H. pylori*根除可降低胃癌发生风险^[15-16]。在这一复杂病因网络中，观察性关联很难回答某一循环蛋白究竟是更接近胃癌风险相关的上游分子变化，还是感染、炎症或肿瘤进展过程中的伴随改变。因而，亟须引入能够在遗传层面削弱混杂与反向因果影响的因果推断策略，为血浆蛋白从相关标志物向风险相关分子线索的优先筛选提供更稳健

的证据基础。

孟德尔随机化（Mendelian randomization, MR）是一种以遗传变异作为工具变量（instrumental variables, IV）的因果推断方法。在满足相关假设的前提下，MR可在一定程度上削弱混杂因素与反向因果对暴露—结局关联估计的影响，从而为观察性研究中难以直接回答的因果问题提供更接近随机对照试验的证据^[17]；同时，近年来方法学文献亦强调MR研究在IV有效性、水平多效性、弱工具与研究设计等方面的规范化与稳健性检验的重要性^[18-19]。在蛋白组学中，蛋白定量性状位点（protein quantitative trait loci, pQTL）可作为遗传工具，用于评估遗传预测的循环蛋白水平对疾病风险的潜在因果效应，从而在全局范围内优先锁定更可能具有病因学意义的蛋白候选^[20]。随着大规模血浆蛋白遗传图谱的建立，蛋白层面的系统性MR筛查获得了坚实的数据基础。本研究将以双样本MR为主线，暴露端采用SomaScan平台对4 907个血浆蛋白测定，并在35 559名冰岛人群中建立的pQTL GWAS资源作为遗传工具来源^[21]，系统评估遗传预测的循环蛋白水平与胃癌风险的潜在因果效应；同时结合多方法稳健性检验、基于汇总数据的孟德尔随机化（summary data-based Mendelian randomization analysis, SMR）/依赖工具的异质性（heterogeneity in dependent instruments, HEIDI）检验、贝叶斯共定位、独立GWAS外部验证及临床转录组验证等策略，从不同证据层面对候选蛋白信号进行交叉验证，并优先筛选更具遗传一致性和临床相关性的分子线索，为胃癌风险分层和后续机制研究提供遗传学依据。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究采用双样本MR结合位点层整合与贝叶斯共定位验证的证据链框架，系统评估循环血浆蛋白与胃癌风险的潜在因果关联。以4 907个血浆蛋白的pQTL汇总统计作为暴露侧遗传工具、FinnGen胃癌GWAS作为结局侧数据进行全局筛查；对筛得的候选信号进一步开展SMR/HEIDI分析并实施贝叶斯共定位分析，量化暴露与结局在基因座内共享单一因果变异的支持强度，从而优先锁定遗传证据更一致的关键蛋白。在此基础上，研究

进一步采用独立欧洲人群胃癌 GWAS 数据集进行外部验证,并对主分析与外部验证结果进行 Meta 分析,以评估优先候选蛋白遗传信号的可重复性。同时,基于 TCGA-STAD、GTEx 及 GEPIA2 等公共转录组与临床数据库,对优先候选蛋白编码基因的组织表达、预后相关性及潜在生物学过程进行补充验证。

1.2 数据来源

暴露数据来自 Ferkingstad 等^[21]建立的循环蛋白遗传图谱,该研究在 35 559 名冰岛人群中使用 SomaScan 平台对 4 907 个适配体对应蛋白进行定量,并开展全基因组关联分析,形成可用于 MR 的 pQTL 汇总统计资源。结局数据来自 FinnGen 项目第 12 轮^[22]公开发布的终点汇总统计。本文选用胃癌相关终点 Malignant neoplasm of stomach, excluding all cancers (表型代码:finngen_R12_C3_STOMACH_EXALLC),包含 2 296 例病例与 378 749 例对照(总样本量 381 045)。为进一步评估主要候选蛋白信号在独立结局数据集中的可重复性,本研究补充纳入 IEU OpenGWAS 数据库中的欧洲人群胃癌 GWAS 数据集(OpenGWAS ID: ebi-a-GCST90018849)作为外部验证结局,该数据集包含 1 029 例胃癌病例和 475 087 例对照(总样本量为 476 116)。为进一步开展临床转录组层面的验证,研究使用 TCGA-STAD 及 GTEx 数据库中的标准化转录组表达数据,分析优先候选蛋白编码基因在胃癌组织与正常胃组织中的表达差异。与预后相关的临床资料及生存信息来自 TCGA-STAD 队列;总体生存期(overall survival, OS)和无病生存期(disease-free survival, DFS)分析进一步通过 GEPIA2 在线平台完成。

1.3 IV 筛选

IV 的构建遵循 MR 的基本假设:所选遗传变异需与暴露(循环蛋白水平)显著相关、与潜在混杂因素相互独立,且仅通过暴露通路影响结局(胃癌风险)。在暴露端以血浆蛋白 pQTL 汇总统计为基础,对每个蛋白分别筛选与其水平显著相关的遗传变异作为候选 IV。具体而言,研究首先提取达到全基因组显著性阈值的位点($P < 5 \times 10^{-8}$)进入候选集合。为避免连锁不平衡(LD)导致的冗余信息与估计偏倚,候选位点在欧洲祖源 LD 参考框架下进行 LD clumping,参数设定为 $r^2=0.001$ 、物理距离窗口 kb=10 000,以获得相互独立的代表性工具位点集合。随后,对暴露与结局侧汇总统

计数据进行等位基因一致化以统一效应等位基因方向;对回文位点,若其等位基因频率处于可能引发链向歧义的区间,则按保守原则剔除。对结局侧缺失的工具位点,如可在相同基因座内找到与其高度连锁的代理变异(以 $r^2 \geq 0.80$ 为标准),则以代理位点替代;否则排除该位点。在完成以上质量控制后,最终得到的独立工具位点集合用于后续因果效应估计;当某一蛋白仅保留单个有效工具位点时,其效应估计采用单 IV 情形对应的 Wald 比值结果进行呈现与解释。

1.4 稳健性评估

为确保因果推断结果的可靠性并尽量降低弱工具、水平多效性、异常工具位点、混杂通路与反向因果等因素的影响,本研究从多维度对 MR 结论进行稳健性评估。研究首先对纳入分析的工具位点进行质量控制与强度评估,计算 F 统计量筛选弱工具($F \leq 10$),同时完成暴露与结局侧的等位基因一致化与效应方向校准;对存在链向歧义风险的回文位点采取保守处理,并对结局侧缺失的工具位点按规则以高连锁代理位点替代或予以剔除,以减少由缺失与不一致导致的方向偏差。对于保留多个独立工具位点的蛋白,在主分析逆方差加权法(inverse-variance weighted, IVW)之外,进一步采用不同稳健 MR 估计进行一致性对照[MR-Egger 回归、加权中位数法(weighted median)与加权模式法(weighted mode)作为稳健性验证],并通过 Cochran's Q 统计量评估位点间异质性,以判断总体效应是否由位点间差异驱动。此外,为在多暴露的大规模筛查场景下进一步提高对潜在无效工具与弱工具情形的稳健性,研究补充采用贝叶斯加权孟德尔随机化(Bayesian weighted Mendelian randomization, BWMR)进行对照分析,用于评估主结果在贝叶斯框架下的稳定性。研究同时采用 MR-Egger 截距检验及 MR-PRESSO 与 RadialMR 等方法识别潜在水平多效性与离群工具位点,并在剔除离群位点后重新估计效应,从而检验结论是否稳定。此外,研究结合 PhenoScanner 对候选工具位点进行表型关联检索,重点排查其是否与吸烟、肥胖、体脂、糖脂代谢、炎症相关性状等可能影响暴露与结局关系的通路存在全基因组显著关联;对提示明显混杂通路风险的位点进行剔除并复算效应,以评估结论的稳健性,并采用 Steiger 方向性检验辅助验证因果方向。需要指出的是,在部分

蛋白仅保留单个有效工具位点的情形下，因此传统的异质性与多效性检验（如 Q 检验、MR-Egger 截距、MR-PRESSO）在统计学上不适用；在此情形下，本研究将单 SNP 蛋白的 MR 结果作为探索性遗传关联证据进行解释，并结合 SMR/HEIDI 分析、贝叶斯共定位后验概率及外部验证结果进行综合判断，以降低单一 IV 结果不稳定或 LD 导致邻近相关解释的可能性。

1.5 SMR 与 HEIDI 分析

为在位点层面整合暴露与结局信号，并区分可能由共享遗传变异驱动的关联信号与 LD 导致的邻近相关信号，本研究对 MR 初筛获得的候选蛋白进一步开展 SMR 及其配套的 HEIDI 检验。

SMR 分析以候选蛋白对应的 pQTL 汇总统计作为 QTL 侧输入，胃癌 GWAS 汇总统计作为结局侧输入，其中 LD 筛选参数为 $r^2=0.001$ 、 $kb=10\ 000$ ；同时为进行 cis 区域的一致性评估与 HEIDI 检验，设置 $cis_win=1\ 000$ （即以目标区域上下游 $\pm 1\ Mb$ 范围内 SNP 构建 HEIDI 检验的候选工具集合）。对通过 SMR 显著性筛选的蛋白（ $P_{SMR}<0.05$ ），研究进一步报告 HEIDI 检验结果（ P_{HEIDI} 及 $nSNP_{HEIDI}$ ），以评估该区域内多 SNP 工具的一致性：若 HEIDI 未提示明显异质性，则支持该关联更符合共享因果变异的情形；若 HEIDI 提示异质性，则提示该关联可能受到 LD 结构或多因果变异的影响，需要在后续共定位或其他证据中综合判断。

1.6 贝叶斯共定位分析

为进一步量化暴露信号与结局信号在同一基因座内共享单一因果变异的概率，本研究在 SMR 阳性蛋白基础上实施贝叶斯共定位分析，在统一坐标体系后对同一区域的 SNP 集合进行后验概率计算。共定位分析的窗口参数设定为 $gene_win=1\ 000$ ，并使用 hg38 基因组版本以确保基因注释与坐标一致。输出包括各假设模型的后验概率（PP.H0~PP.H4），其中 PP.H4 表示暴露与结局共享同一因果变异的概率，PP.H3 表示两者均有关联但由不同因果变异驱动的概率。研究中重点关注 PP.H4 的大小以评估共享因果变异证据强度，并与 SMR/HEIDI 结果进行交叉印证，从而优先锁定具有更高遗传一致性的候选蛋白。对于因数据匹配、区域内有效 SNP 数量不足或共定位模型输入条件不满足而无法获得稳定共定位估计的蛋白，本研究在结果表格中以缺失值标注，并在解释时不将

其作为共定位阳性证据。

1.7 外部 GWAS 验证与欧洲人群综合证据分析

为评估主要候选蛋白遗传信号在独立结局数据集中的可重复性，研究采用欧洲人群胃癌外部数据集进行验证分析。外部验证分析采用与主分析一致的 deCODE pQTL IV，并按照双样本 MR 流程完成暴露侧与结局侧数据提取、效应等位基因一致化、方向校准及效应估计。对于保留多个独立工具位点的候选蛋白，采用 IVW 法作为主要效应估计方法；若仅保留单个有效工具位点，则采用 Wald 比值法进行估计。效应结果以 OR 值及 95% CI 表示。此外，为综合评估候选蛋白在欧洲人群胃癌 GWAS 中的遗传证据，进一步对主分析结局与外部验证结局中的候选蛋白效应估计进行 Meta 分析。鉴于两个结局数据集均来自欧洲人群，且暴露端采用同一 pQTL IV，主分析采用固定效应模型合并效应，同时采用 Cochran's Q 检验和 I^2 统计量评估不同结局数据集间的效应异质性。

1.8 转录组验证分析

研究基于 TCGA-STAD 及 GTEx 数据分析候选蛋白的编码基因在胃癌组织与正常胃组织中的 mRNA 表达差异。表达矩阵采用 $\log_2(TPM+1)$ 标准化数据，肿瘤组织与正常组织之间的候选基因表达差异采用 Wilcoxon 秩和检验进行比较。随后，在 TCGA-STAD 肿瘤样本中，根据候选基因表达中位值将患者分为高表达组和低表达组；同时依据年龄（ ≤ 65 岁与 > 65 岁）、性别以及临床分期（I~II 期与 III~IV 期）进行分组，并将上述变量纳入多因素 Cox 比例风险回归模型，以评估候选基因表达与胃癌患者预后之间的独立关联。此外，本研究还利用 GEPIA2 在线分析平台评估候选基因表达与胃癌患者 OS 及 DFS 的关系。患者按照表达水平的中位值进行高、低表达分组，采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，Log-rank 检验用于比较组间生存差异。

1.9 单基因 GSEA 分析

为探索候选基因的相关潜在生物学过程，本研究在 TCGA-STAD 肿瘤样本中开展单基因相关性 GSEA 分析。首先提取候选基因及全基因表达矩阵，计算候选基因表达量与其他基因表达量之间的 Spearman 相关系数。随后，按照相关系数从高到低构建预排序基因列表。基因集富集分析采用 clusterProfiler 包中的 gseGO 函数完成，分析类型设定为 GO Biological Process（GO-BP），物种注释数据

库为 org.Hs.eg.db, P 值校正方法采用 Benjamini-Hochberg 法, 校正后 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。富集结果用于辅助解释候选基因相关表达模式所涉及的生物学过程。

1.10 统计学处理

主要分析在 R 环境 (R4.4.3) 完成。双样本 MR 的数据整理、等位基因一致化与因果推断主要通过 TwoSampleMR 体系实现; 当某一暴露在严格筛选后仅保留单个工具位点时, 采用 Wald Ratio 输出主要效应估计。多效性与离群位点评估使用 MR-PRESSO 与 RadialMR; 工具位点的已知表型关联通过 PhenoScanner 进行检索, 用于识别潜在混杂通路相关位点并进行敏感性排查。SMR/HEIDI 及贝叶斯共定位分析分别按照相应软件或 R 包要求完成。外部 GWAS 验证后的 Meta 分析采用固定效应模型为主, 并结合异质性检验结果进行解释。转录组差异表达分析采用 Wilcoxon 秩和检验, 生存相关分析采用 Kaplan-Meier 法、Log-rank 检验及多因素 Cox 比例风险回归模型。单基因 GSEA 分析采用

clusterProfiler 包完成。所有统计检验均为双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 全血浆蛋白水平的双样本孟德尔筛查鉴定与胃癌风险相关的候选蛋白

基于对 4 907 个循环血浆蛋白的系统性因果筛查, 研究共鉴定出 84 个与胃癌风险存在统计学关联的候选蛋白信号。按效应方向划分, 其中 36 个蛋白的效应估计表现为风险增加方向 ($OR>1$), 其余 48 个候选信号则呈保护方向 ($OR<1$)。在火山图中, 候选蛋白在效应大小与显著性两个维度呈现出清晰的分层分布, 多数蛋白聚集于接近零效应区间, 而显著信号则分布于两侧并形成相对突出的风险与保护两类候选集合 (图 1A)。为便于呈现代表性结果, 研究进一步将部分候选蛋白在森林图中进行展示 (图 1B), 可见不同蛋白对胃癌风险的效应方向存在明显差异, 提示循环蛋白层面的遗传信号具有一定的生物学异质性。

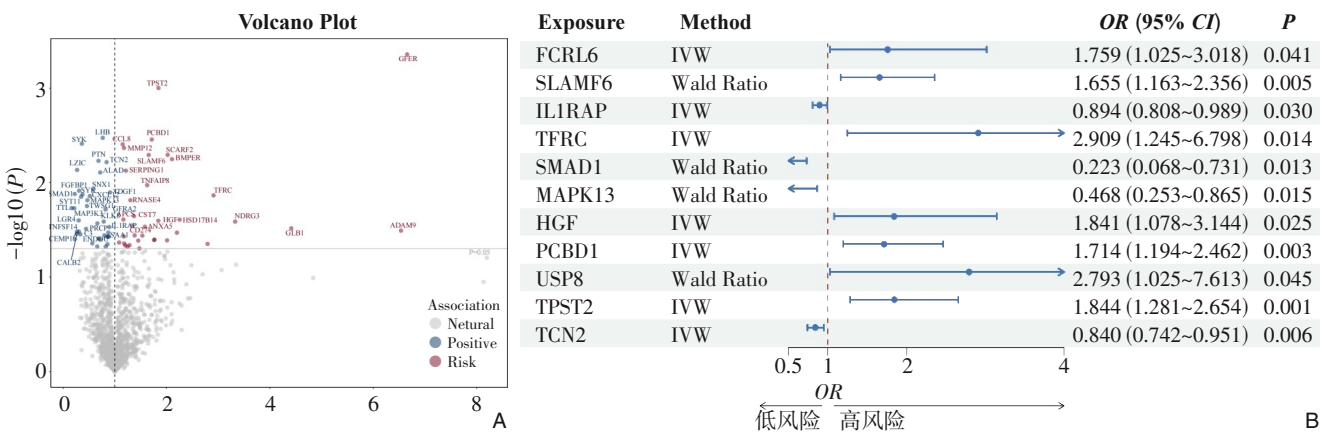


图1 双样本MR筛查鉴定与胃癌风险相关的循环血浆蛋白及其效应方向 A: 火山图展示4 907个循环血浆蛋白与胃癌风险的MR筛查结果; B: 森林图展示11个SMR阳性蛋白与胃癌风险的效应估计

Figure 1 Two-sample MR screening identifies circulating plasma proteins associated with gastric cancer risk A: Volcano plot showing MR screening results for 4 907 circulating plasma proteins and gastric cancer risk; B: Forest plot showing effect estimates of 11 SMR-positive proteins associated with gastric cancer risk

2.2 基于SMR的遗传整合筛选获得11个胃癌风险相关的优先蛋白

在上述84个候选蛋白的基础上, 研究进一步开展 SMR 分析以评估蛋白相关遗传信号与胃癌风险信号在位点层面的整合证据。经 $P_{SMR}<0.05$ 阈值筛选, 共获得 11 个 SMR 阳性蛋白, 提示这些蛋白可能代表胃癌风险相关的优先遗传信号。从效应方向来看, 11 个蛋白中既包含风险方向信号,

也包含保护方向信号, 如 SLAMF6、PCBD1、TCN2、FCRL6 等呈风险增加方向 ($OR_{SMR}>1$), 而 TFRC、SMAD1、MAPK13、USP8、TPST2 等呈保护方向 ($OR_{SMR}<1$)。在 HEIDI 检验方面, 除 PCBD1 外, 多数 SMR 阳性蛋白的 P_{HEIDI} 未提示明显位点异质性, 整体上支持这些关联不完全由显著的位点异质性所驱动。PCBD1 的 P_{HEIDI} 为 0.030, 提示该位点可能存在一定异质性或复杂 LD

结构，因此其 SMR 结果在解释时需更加谨慎。值得注意的是，部分信号的 HEIDI 可用 SNP 数量相对有限（如 TPST2 的 nSNP_HEIDI 较少），因此这类位点的无异质性结论在解释时仍应保持谨慎，应结合后续共定位结果和其他验证证据进行综合判断。在 SMR/HEIDI 分析的基础上，研究进一步对 11 个 SMR 阳性蛋白开展贝叶斯共定位分析，以评估蛋白 pQTL 信号与胃癌 GWAS 信号在同一基因座内共享因果变异的支持强度。结果显示，多数候选蛋白的 PP.H4.abf 相对较低，提示其共享单一因果变异的证据有限；相比之下，HGF 显示出最突出的共定位支持（PP.H4.abf=0.792），且 PP.H3.abf 较低（0.012），提示 HGF 相关 pQTL 信号与胃癌风险信号更可能由同一遗传变异驱动，而非由相邻但不同的遗传信号所解释（表 1）。

在 11 个 SMR 阳性蛋白中，HGF 的 SMR 效应值较为突出（OR_SMR=3.091，95% CI=1.102~8.671，P_SMR=0.032），且 HEIDI 检验未提示明显异质性（P_HEIDI=0.879）。HGF 基因座的区域关联图显示，胃癌 GWAS 关联信号与 HGF 对应 QTL 信号在同一基因座范围内具有一定区域对应关系（图 2A）；SNP 效应一致性散点图进一步显示，HGF 相关 QTL 效应与胃癌 GWAS 效应之间存在一定对应趋势（图 2B）。这些结果为 HGF 进入后续贝叶斯共定位分析提供了位点层面的初步支持。共定位区域图

进一步显示，HGF 基因座内的遗传信号与局部 LD 结构具有较好的对应关系（图 2C）。因此，在 MR 筛查、SMR/HEIDI 整合及贝叶斯共定位分析构成的遗传证据链中，HGF 表现出相对最一致的支持。基于此，本研究将 HGF 作为后续外部验证和临床转录组分析的优先候选循环蛋白信号。

2.3 敏感性与稳健性评估

为评估候选蛋白与胃癌风险的因果推断结果是否受潜在多效性或工具异质性影响，研究对保留多个独立工具位点的蛋白实施了多效性与异质性检验，结果汇总于表 2。基于 MR-Egger 截距检验的水平多效性结果显示，所有候选蛋白均不存在明显的方向性水平多效性偏倚驱动总体效应估计（均 P>0.05）。同样，在异质性检验中，无论是 IVW 还是 MR-Egger Q 统计量，均未显示显著的位点间效应异质性（所有 Q 检验 P>0.05），进一步支持这些 SMR 阳性蛋白的效应估计未被显著的位点间差异所主导。需要说明的是，对于仅保留单个有效工具位点的蛋白（如 SLAMF6、SMAD1、MAPK13、USP8 等），上述 MR-Egger 多效性检验和异质性检验无法实施或不具稳定性，因此表中以“不适用（单 SNP）”标注。鉴于单 IV 结果无法通过传统多 SNP 敏感性分析进一步验证，其 MR 结果应作为探索性遗传关联证据解释，并需结合 SMR/HEIDI、共定位及外部验证结果进行综合判断。

表 1 候选蛋白与胃癌风险的 SMR-HEIDI 因果推断及贝叶斯共定位分析结果

Table 1 SMR-HEIDI causal inference and Bayesian colocalization results for candidate proteins associated with gastric cancer risk

ID	topSNP	OR_SMR(95% CI)	P_SMR	nSNP_HEIDI	P_HEIDI	PP.H3.abf	PP.H4.abf
FCRL6	rs11585836	1.161(1.006~1.338)	0.041	19	0.963	0.032	0.007
SLAMF6	rs12119876	1.733(1.186~2.533)	0.004	5	0.302	0.025	0.294
IL1RAP	rs2241343	1.626(1.001~2.642)	0.050	5	0.998	—	—
TFRC	rs9877493	0.553(0.341~0.898)	0.017	20	0.091	0.042	0.109
SMAD1	rs7676465	0.344(0.121~0.977)	0.045	5	0.705	0.030	0.120
MAPK13	rs763096	0.615(0.389~0.972)	0.037	14	0.242	0.014	0.116
HGF	rs1790414577	3.091(1.102~8.671)	0.032	20	0.879	0.012	0.792
PCBD1	rs2630336	1.771(1.186~2.645)	0.005	20	0.030	0.030	0.083
USP8	rs4380013	0.751(0.581~0.970)	0.029	9	0.688	0.030	0.083
TPST2	rs134159	0.534(0.365~0.781)	0.001	4	0.315	0.024	0.108
TCN2	rs5997694	1.194(1.009~1.412)	0.039	20	0.222	0.042	0.093

注：OR_SMR>1 表示蛋白水平升高与胃癌风险增加相关，OR_SMR<1 表示与风险降低相关；PP.H4.abf 表示共享同一因果变异的后验概率；IL1RAP 因区域 SNP 信息不足未获得稳定共定位结果；PCBD1 的 HEIDI 检验提示存在潜在异质性，结果需谨慎解释

Note: OR_SMR>1 indicates that genetically predicted higher protein levels are associated with increased gastric cancer risk, whereas OR_SMR<1 indicates a protective association; PP.H4.abf represents the posterior probability of a shared causal variant between protein pQTL and gastric cancer GWAS signals; stable colocalization estimates for IL1RAP were unavailable because of insufficient regional SNP information; the HEIDI test for PCBD1 suggested potential heterogeneity and therefore should be interpreted cautiously

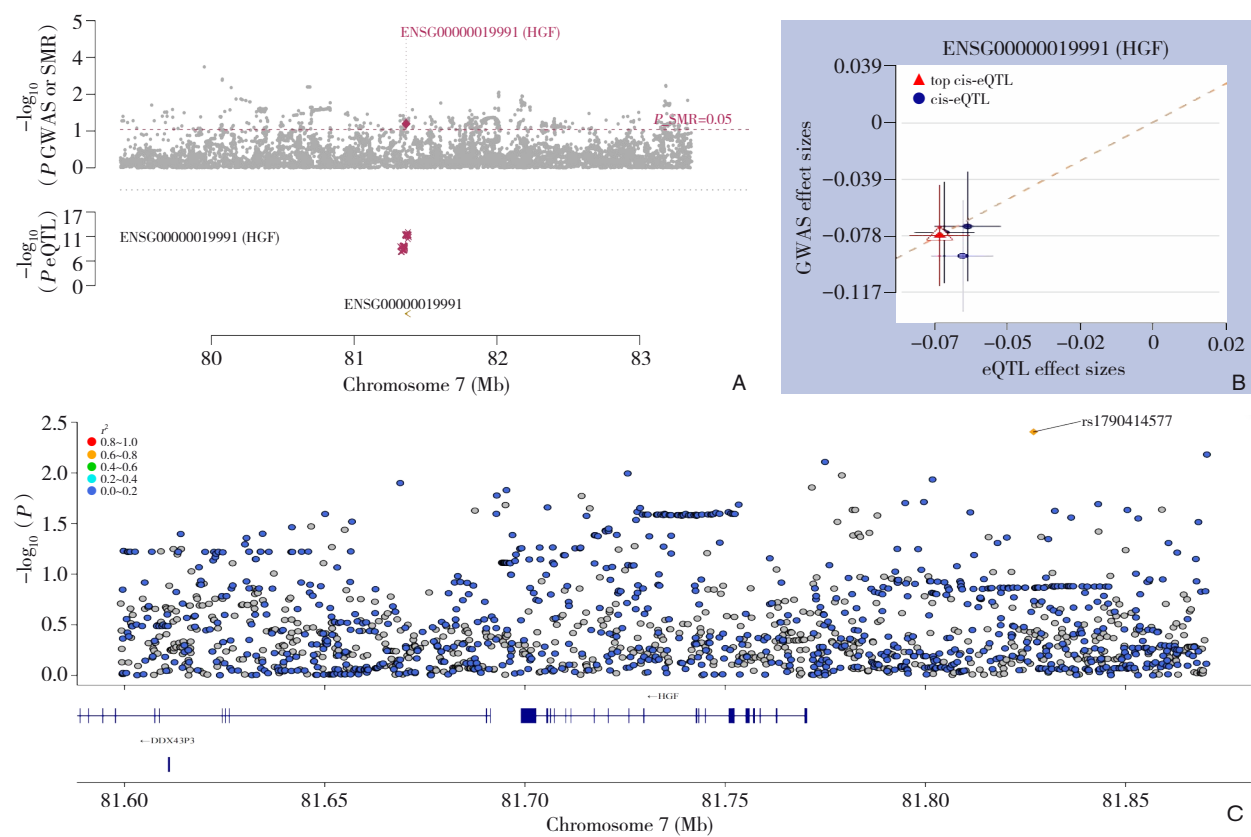


图2 SMR信号与贝叶斯共定位分析支持HGF为优先候选蛋白 A: HGF基因座中胃癌GWAS与QTL信号的区域关联图; B: HGF QTL效应与胃癌GWAS效应的一致性散点图; C: HGF基因座的贝叶斯共定位区域图

Figure 2 SMR and Bayesian colocalization analyses prioritize HGF as a candidate protein associated with gastric cancer risk A: Regional association plots of gastric cancer GWAS and HGF QTL signals within the HGF locus; B: Scatter plot showing concordance between HGF QTL effects and gastric cancer GWAS effects; C: Bayesian colocalization regional plot for the HGF locus

表2 候选蛋白的多效性与异质性检验结果
Table 2 Pleiotropy and heterogeneity analyses of candidate proteins

基因	水平多效性检验			异质性检验					
	MR-Egger			IVW			MR-Egger		
	截距	S.E.	P	Q	自由度	P	Q	自由度	P
FCRL6	-0.010	0.040	0.818	4.424	7	0.730	4.366	6	0.627
SLAMF6	不适用(单SNP)								
IL1RAP	-0.006	0.027	0.826	1.620	4	0.805	1.563	3	0.668
TFRC	-0.018	0.054	0.744	3.664	8	0.886	3.548	7	0.830
SMAD1	不适用(单SNP)								
MAPK13	不适用(单SNP)								
HGF	0.218	0.110	0.296	6.996	11	0.799	6.965	10	0.729
PCBD1	0.007	0.051	0.900	0.837	5	0.975	0.819	4	0.936
USP8	不适用(单SNP)								
TPST2	0.037	0.037	0.373	0.431	1	0.511	0.507	2	0.776
TCN2	-0.016	0.116	0.896	12.121	7	0.187	12.084	6	0.160

注:单SNP蛋白无法开展MR-Egger截距检验、Cochran's Q检验及MR-PRESSO等依赖多IV的敏感性分析,故以“不适用”表示
Note: Proteins with only a single instrumental SNP could not undergo MR-Egger intercept, Cochran's Q, or MR-PRESSO analyses; therefore, these items were labeled as "not applicable"

2.4 独立 GWAS 数据集中的外部验证

为进一步评估 HGF 遗传预测信号在独立胃癌 GWAS 结局中的可重复性，本研究采用欧洲人群胃癌 GWAS 数据集进行外部验证。结果显示，遗传预测的循环 HGF 水平升高仍与胃癌风险增加相关 ($OR=1.191$, $95\% \text{ CI}=1.036\sim1.369$, $P=0.037$)，其效应方向与 FinnGen R12 主分析结果一致。进一步将 FinnGen R12 胃癌结局与外部验证结局进行固定效应 Meta 分析 (图 3)。合并结果显示，遗传预测的循环 HGF 水平升高与胃癌风险增加仍存在显著关

联 ($OR=1.224$, $95\% \text{ CI}=1.070\sim1.401$, $P=0.003$)。异质性检验显示，两项 GWAS 结局间存在中等程度异质性 ($P=58\%$, $\tau^2=0.055$)，但 Cochran's Q 检验未达到统计学意义 ($\chi^2=2.38$, $P=0.123$)。上述结果提示，HGF 相关遗传信号在独立欧洲人群胃癌 GWAS 结局中具有一定可重复性，并为 HGF 作为胃癌风险相关优先候选蛋白提供了补充遗传学证据。考虑到两个结局数据集间仍存在中等程度异质性，相关结果后续仍需在更多独立人群中进一步验证。

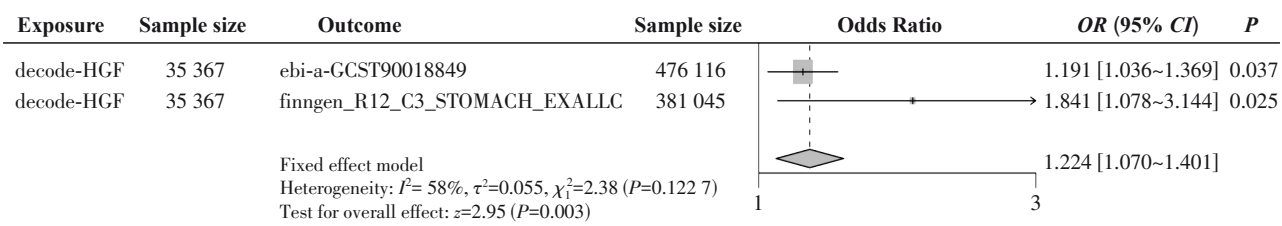


图3 独立 GWAS 数据集验证及 Meta 分析支持 HGF 与胃癌风险的遗传关联 (采用 deCODE-HGF pQTL IV 在两个独立胃癌 GWAS 数据集集中进行 MR 分析及 Meta 分析)

Figure 3 External GWAS validation and meta-analysis support the genetic association between HGF and gastric cancer risk (MR analyses and fixed-effect Meta-analysis were performed using the deCODE-HGF pQTL instrument across two independent gastric cancer GWAS datasets)

2.5 HGF 在胃癌组织中的表达及临床相关性验证

为从临床转录组层面对 HGF 进行验证，本研究首先基于 TCGA-STAD 及 GTEx 数据比较 HGF 在胃癌组织与正常胃组织中的表达差异。结果显示，与正常胃组织相比，胃癌组织中 HGF 表达水平显著升高，提示 HGF 在胃癌组织中存在表达上调现象 (图 4A)。随后，在 TCGA-STAD 肿瘤样本中进一步评估 HGF 表达与患者预后的关系。多因素 Cox 比例风险回归分析显示，在校正年龄、性别及临床分期后，HGF 高表达仍与胃癌患者较差预后独立相关 ($HR=1.36$, $95\% \text{ CI}=1.103\sim1.75$, $P=0.0053$)。此外，年龄 >65 岁 ($HR=1.69$, $95\% \text{ CI}=1.201\sim2.37$, $P=0.0026$) 和临床分期 III~IV 期 ($HR=1.84$, $95\% \text{ CI}=1.304\sim2.60$, $P<0.001$) 同样为不良预后相关因素，而性别与预后的关联未达到统计学意义 ($P=0.3695$) (图 4B)。进一步利用 GEPIA2 平台进行生存分析发现，HGF 高表达组患者的 OS 显著短于低表达组

(Log-rank $P=0.004$, $HR=1.6$)，DFS 亦呈类似趋势 (Log-rank $P=0.01$, $HR=1.6$) (图 4C-D)。这些结果提示，HGF 不仅在胃癌组织中表达升高，而且其高表达与患者不良生存结局相关。为进一步探索 HGF 相关表达模式可能涉及的生物学过程，本研究在 TCGA-STAD 肿瘤样本中开展单基因相关性 GSEA 分析。结果显示，HGF 相关基因主要富集于细胞外基质装配、细胞外基质组织、整合素介导信号通路、血管生成、血管发育、内皮细胞增殖调控、细胞外渗、B 细胞受体信号通路以及白细胞活化调控等生物学过程 (图 4E)。上述富集结果提示，HGF 高表达可能与胃癌组织中的基质重塑、血管生成及免疫微环境相关过程存在联系，为理解 HGF 遗传信号的潜在生物学背景提供了转录组层面的线索。需要注意的是，该分析属于基于表达相关性的功能富集结果，不能直接证明 HGF 对上述生物学过程具有因果调控作用。

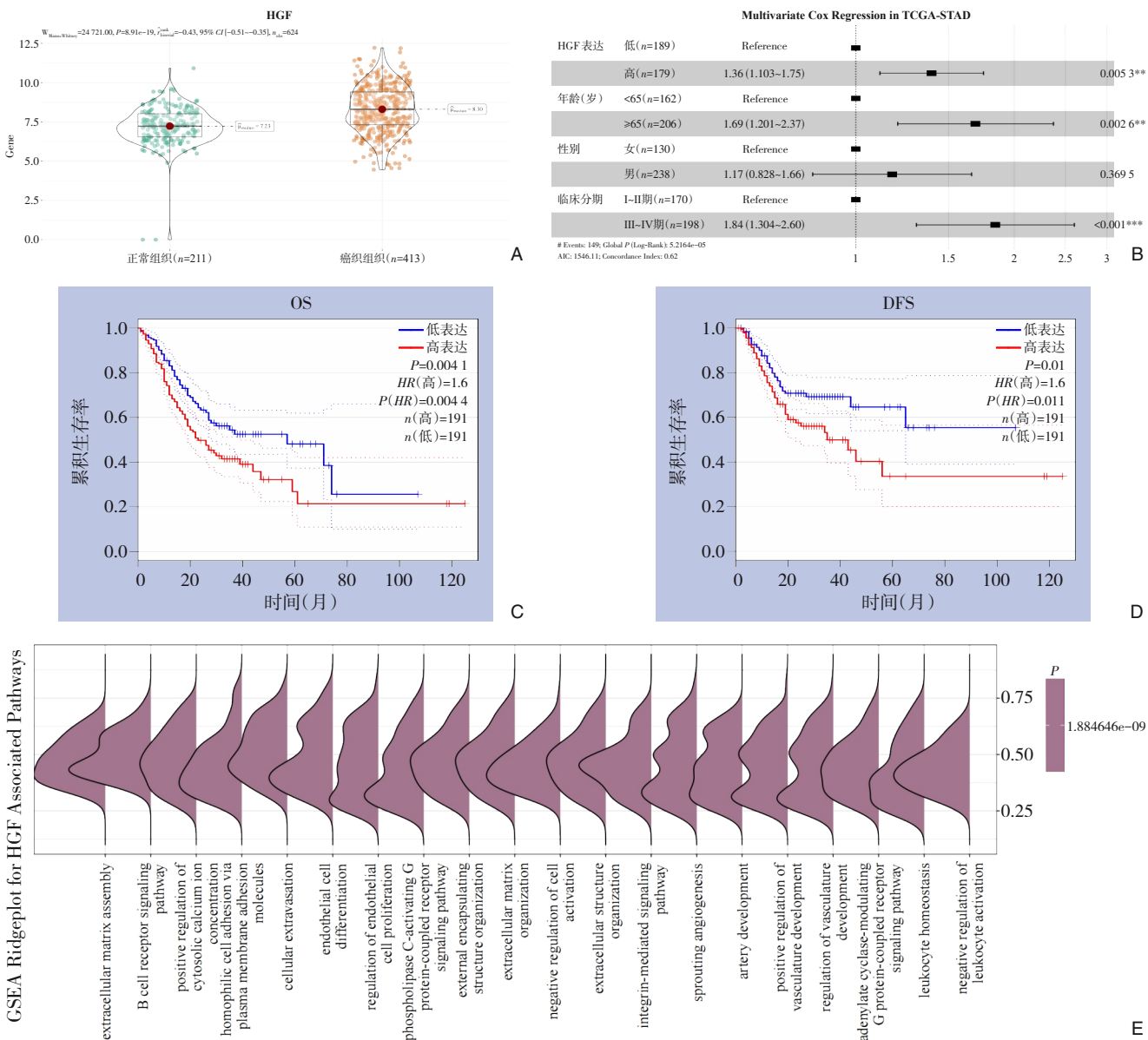


图4 HGF在胃癌组织中的表达、预后相关性及相关生物学过程分析 A: 基于TCGA-STAD及GTEx数据比较HGF在胃癌组织与正常胃组织中的表达差异; B: TCGA-STAD队列中HGF表达及临床变量的多因素Cox回归分析; C-D: GEPIA2平台分析HGF高、低表达组患者的OS和DFS差异; E: 基于TCGA-STAD肿瘤样本的HGF单基因相关性GSEA分析,展示与HGF表达相关的主要GO-BP富集通路

Figure 4 Expression pattern, prognostic relevance, and associated biological processes of HGF in gastric cancer A: Differential expression of HGF between gastric cancer and normal gastric tissues based on TCGA-STAD and GTEx datasets; B: Multivariable Cox regression analysis of HGF expression and clinical variables in the TCGA-STAD cohort; C-D: OS and DFS analyses according to HGF expression levels using GEPIA2; E: Single-gene GSEA of HGF in TCGA-STAD tumor samples showing major enriched GO biological processes

3 讨论

本研究基于大规模循环血浆蛋白遗传工具,构建从全局MR筛查到位点层SMR/HEIDI收敛,再到贝叶斯共定位分析的证据链框架,系统评估循环蛋白与胃癌风险的潜在因果关联。在4 907个蛋

白的双样本MR筛查中获得84个候选信号,随后通过SMR将证据进一步收敛至11个阳性蛋白;更重要的是,共定位分析在这些候选中优先支持HGF(PP.H4=0.792)作为遗传证据最一致的优先蛋白信号,提示HGF相关通路可能不仅仅是胃癌的伴随改变,也可能与胃癌发生风险相关的上游分子过

程存在联系。进一步的独立欧洲人群胃癌 GWAS 验证显示, HGF 遗传预测信号的效应方向与 FinnGen 主分析一致, 固定效应 Meta 分析亦支持遗传预测的循环 HGF 水平升高与胃癌风险增加相关。需要注意的是, SMR 效应值与后续 MR/Meta 分析的 OR 量级存在差异, 这可能与不同方法学框架、IV 构成及效应估计尺度不同有关, 因此更应关注其效应方向及遗传一致性, 而非绝对效应大小。与此同时, 基于 TCGA-STAD 及 GTEx 的转录组验证显示 HGF 在胃癌组织中表达升高, 并且其高表达与较差生存结局相关。

HGF 作为本研究优先锁定的候选蛋白, 具有较明确的生物学可解释性。HGF/MET 轴是上皮肿瘤中经典的促生长和促侵袭信号通路, 可参与肿瘤细胞增殖、迁移侵袭、上皮-间充质转化、血管生成及耐药等过程^[23]。既往胃癌研究也提示, MET 扩增、高 c-MET 表达以及 HGF/c-MET 共表达与胃癌不良预后、转移和治疗反应相关; *H. pylori* 感染可能通过 CagA 等因素影响 c-MET 信号活化, 从而将 HGF/MET 轴与胃癌慢性炎症相关发生背景联系起来^[24]。值得注意的是, 本研究在遗传证据链中观察到 HGF 信号, 与既往关于 HGF/MET 通路参与胃癌发生发展的研究基础具有一定一致性。但需要强调的是, MR、SMR 和共定位结果只能提示遗传预测的 HGF 水平与胃癌风险之间存在统计学关联及遗传学一致性证据, 尚不能直接证明 HGF/MET 轴在胃癌中的具体功能机制。

从临床相关性角度看, 既往研究已经提示 HGF 具备作为可检测循环分子线索的现实基础。Huang 等^[25]报道血清 HGF 水平在胃癌患者中存在升高趋势, 并与淋巴结转移等疾病进展特征相关; 部分队列和预测模型研究也将血浆 HGF 纳入预后评估框架, 提示其可能对风险分层具有一定贡献^[26-28]。本研究进一步从公共转录组数据层面补充了这一表型相关证据: TCGA-STAD 与 GTEx 分析显示 HGF 在胃癌组织中表达升高; 多因素 Cox 回归显示, 在校正年龄、性别和临床分期后, HGF 高表达仍与胃癌患者较差预后相关; GEPIA2 分析亦显示 HGF 高表达组患者 OS 和 DFS 较差。上述临床和转录组证据与遗传学分析方向相互补充, 支持 HGF 作为后续临床样本验证和功能实验研究的优先对象。需要注意的是, 这些表达和生存分析仍属于观察性相关证据, 不能直接证明 HGF 表达升

高驱动胃癌进展。

从肿瘤微环境角度看, HGF 通常被认为是一种与损伤修复、炎症反应和组织重塑密切相关的旁分泌因子, 主要来源于间质细胞, 尤其是成纤维细胞, 也可在部分免疫细胞和炎症重塑环境中产生^[29]。胃癌发生发展长期处于慢性炎症、黏膜损伤修复和间质反应交织的背景中, 其微环境常伴随纤维化、基质沉积、血管生成和免疫调控异常^[30]。本研究的单基因 GSEA 结果显示, HGF 相关基因主要富集于细胞外基质装配、细胞外基质组织、整合素介导信号通路、血管生成、血管发育、内皮细胞增殖调控及白细胞活化调控等过程。近年来关于胃癌肿瘤微环境的研究^[31-32]也显示, 癌相关成纤维细胞、细胞外基质重塑、血管生成和免疫抑制共同参与胃癌进展和治疗抵抗。因此, HGF 相关表达模式指向基质重塑、血管生成和免疫微环境相关过程, 具有一定生物学合理性。HGF/MET 通路在 MET 扩增或高表达胃癌中的治疗探索仍在持续推进^[33], 但现阶段这些证据更多提示该通路具有进一步研究价值, 而不能说明循环 HGF 本身已经可以作为直接干预靶点。GSEA 本质上基于表达相关性, 也不能直接证明 HGF 对上述通路具有因果调控作用, 仍需通过 HGF 敲减或过表达、HGF/MET 信号阻断以及肿瘤间质共培养等实验进一步验证。

除 HGF 外, SMR 阳性蛋白中还包括多个与免疫炎症、代谢应激和细胞信号相关的分子。例如, IL1RAP、FCRL6 和 SLAMF6 等, 可能提示免疫炎症轴在胃癌风险中的潜在作用; 已有胃癌肿瘤微环境研究提示, IL1RAP 等免疫浸润相关基因可能与胃癌微环境分型及预后相关^[34]。TFRC 则与铁代谢和铁死亡密切相关, 既往研究提示特定信号轴可通过调控 TFRC 等关键节点影响胃癌细胞对铁死亡的敏感性^[35], 而 *H. pylori* 相关胃癌背景下感染炎症与铁死亡互作也被认为是值得关注的研究方向^[36]。这些发现提示, 本研究筛选出的部分循环蛋白信号可能涉及免疫炎症、铁代谢和细胞应激等胃癌相关过程。不过, 除 HGF 外, 多数 SMR 阳性蛋白在贝叶斯共定位中未获得较高 PP.H4 支持, 部分蛋白如 TPST2、PCBD1 和 TCN2 等目前直接指向胃癌的研究证据也相对有限。因此, 这些信号更适合作为探索性遗传候选, 而不宜在当前研究中进行确定性机制归因。

本研究仍存在一定局限。首先,本研究所用主要pQTL和胃癌GWAS数据以欧洲人群为主。考虑到现有东亚人群HGF pQTL资源样本量较小、IV稳定性和统计效能有限,相关结果难以形成稳定证据,因此未纳入正文作为主要验证结果;后续仍需依赖更大规模的东亚人群pQTL和胃癌GWAS数据,进一步评估HGF遗传信号的跨人群一致性。其次,现有GWAS数据缺乏*H. pylori*感染状态、肿瘤部位、分子分型和TNM分期等细分临床信息,限制了对HGF信号亚型特异性的判断。最后,表达、生存及GSEA分析仍为相关性验证,不能替代循环蛋白检测和功能实验。后续仍需结合临床样本、细胞实验及动物模型进一步验证HGF及HGF/MET通路的作用。

综上,本研究在循环蛋白层面构建了胃癌风险的系统性遗传优先级图谱,并在位点整合与共定位证据链中将信号进一步收敛,突出显示HGF作为当前最具一致性支持的候选分子。与单纯的观察性相关不同,这一结果强调遗传预测的循环HGF水平差异可能与胃癌风险相关的上游分子过程有关,为后续风险分层研究和生物学验证提供了方向性线索。基于胃癌病因学与分子异质性这一客观背景,后续工作更值得在更精细的临床表型框架下(尤其结合*H. pylori*状态、肿瘤解剖部位与分子分型)验证该遗传信号的稳定性与适用人群,同时在组织与蛋白层面厘清循环HGF的主要来源,并进一步在功能层面检验调控HGF相关信号对胃黏膜癌前病变进展、免疫微环境塑形及关键恶性表型的影响。通过这样的连续验证链条,本研究所提供的遗传学证据有望从优先候选信号进一步转化为可验证的机制假设,并为胃癌早期预警和精准防控相关研究提供分子线索。

作者贡献声明:刘娇艳负责研究设计、数据分析与论文撰写;丁丹指导研究与统筹定稿;其余作者分别参与数据处理、临床支持、分析绘图及校对工作。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3):229–

263. doi:10.3322/caac.21834.

[2] Shah SC, Wang AY, Wallace MB, et al. AGA clinical practice update on screening and surveillance in individuals at increased risk for gastric cancer in the United States: expert review[J]. Gastroenterology, 2025, 168(2): 405–416. doi: 10.1053/j.gastro.2024.11.001.

[3] Nishimuni M, Claro LCL, Braghiroli MIFM. Advancements and challenges in gastric cancer: epidemiology, biomarkers, and therapeutic strategies[J]. Surg Exp Pathol, 2024, 7(1): 19. doi: 10.1186/s42047-024-00162-4.

[4] Leja M. Where are we with gastric cancer screening in Europe in 2024?[J]. Gut, 2024, 73(12):2074–2082. doi:10.1136/gutjnl-2024-332705.

[5] Murphy PK, Sellers ME, Bonds SH, et al. The SEER Program's longstanding commitment to making cancer resources available[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2024, 2024(65):118–122. doi:10.1093/jncimonographs/lgae028.

[6] Thrift AP, El-Serag HB. Burden of gastric cancer[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2020, 18(3): 534–542. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.045.

[7] Sun Y, Puspanathan P, Lim T, et al. Advances and challenges in gastric cancer testing: the role of biomarkers[J]. Cancer Biol Med, 2025, 2025:2024.0386. doi:10.20892/j.issn.2095-3941.2024.0386.

[8] Darvishi A, Dadashzadeh Asl A, Golshaniniya P, et al. Serum markers and gastric cancer: an umbrella review[J]. BMC Gastroenterol, 2025, 25(1):737. doi:10.1186/s12876-025-04349-1.

[9] Feng T, Jie MW, Deng K, et al. Targeted plasma proteomic analysis uncovers a high-performance biomarker panel for early diagnosis of gastric cancer[J]. Clin Chim Acta, 2024, 558: 119675. doi: 10.1016/j.cca.2024.119675.

[10] Gaii Gianetto Q, Michel V, Douché T, et al. Plasma protein biomarkers to detect early gastric preneoplasia and cancer: a prospective study[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(20): 10114. doi: 10.3390/ijms262010114.

[11] Dienstmann R, Ruiz-García E, Alsina M, et al. Integrated clinico-molecular analysis of gastric cancer in European and Latin American populations: LEGACY project[J]. ESMO Open, 2025, 10(3):104482. doi:10.1016/j.esmoop.2025.104482.

[12] Jin Y, He X, Wu Y. Gastrointestinal cancer: molecular pathogenesis and targeted therapy[J]. Mol Biomed, 2025, 6(1):136. doi:10.1186/s43556-025-00361-9.

[13] Sissala N, Babačić H, Leo IR, et al. Comparative evaluation of Olink Explore 3072 and mass spectrometry with peptide fractionation for plasma proteomics[J]. Commun Chem, 2025, 8: 327. doi:10.1038/s42004-025-01753-2.

[14] Park JY, Georges D, Alberts CJ, et al. Global lifetime estimates of

- expected and preventable gastric cancers across 185 countries[J]. *Nat Med*, 2025, 31(9): 3020–3027. doi: 10.1038/s41591-025-03793-6.
- [15] Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: systematic review and meta-analysis[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2113–2121. doi: 10.1136/gutjnl-2020-320839.
- [16] Liou JM, Malfertheiner P, Lee YC, et al. Screening and eradication of Helicobacter pylori for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus[J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2093–2112. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322368.
- [17] Smith GD, Hemani G. Mendelian randomization: genetic anchors for causal inference in epidemiological studies[J]. *Hum Mol Genet*, 2014, 23(R1):R89–R98. doi:10.1093/hmg/ddu328.
- [18] Yao M, Wang A, Li X, et al. Mendelian randomization methods for causal inference: estimands, identification and inference[J]. *Stat Med*, 2026, 45(1/2):e70394. doi:10.1002/sim.70394.
- [19] Lee S, Lee W. A review of Mendelian randomization: assumptions, methods, and application to obesity-related diseases[J]. *J Obes Metab Syndr*, 2025, 34(1):14–26. doi:10.7570/jomes24031.
- [20] Li H, Du S, Dai J, et al. Proteome-wide Mendelian randomization identifies causal plasma proteins in lung cancer[J]. *iScience*, 2024, 27(2):108985. doi:10.1016/j.isci.2024.108985.
- [21] Ferkingstad E, Sulem P, Atlason BA, et al. Large-scale integration of the plasma proteome with genetics and disease[J]. *Nat Genet*, 2021, 53(12):1712–1721. doi:10.1038/s41588-021-00978-w.
- [22] Kurki MI, Karjalainen J, Palta P, et al. FinnGen provides genetic insights from a well-phenotyped isolated population[J]. *Nature*, 2023, 613(7944):508–518. doi:10.1038/s41586-022-05473-8.
- [23] Wei WJ, Hong YL, Deng Y, et al. Research progress on the development of hepatocyte growth factor/c-Met signaling pathway in gastric cancer: a review[J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2024, 16(8):3397–3409. doi:10.4251/wjgo.v16.i8.3397.
- [24] Lei ZN, Teng QX, Tian Q, et al. Signaling pathways and therapeutic interventions in gastric cancer[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7:358. doi:10.1038/s41392-022-01190-w.
- [25] Huang Y, Shao Y, Yu X, et al. Global progress and future prospects of early gastric cancer screening[J]. *J Cancer*, 2024, 15(10):3045–3064. doi:10.7150/jca.95311.
- [26] Wang C, Xi W, Ji J, et al. The prognostic value of HGF-c-MET signaling pathway in Gastric Cancer: a study based on TCGA and GEO databases[J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(13): 1946–1955. doi: 10.7150/ijms.44952.
- [27] Dong G, Wang M, Gu G, et al. MACC1 and HGF are associated with survival in patients with gastric cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(3):3207–3213. doi:10.3892/ol.2017.7710.
- [28] Salarikia SR, Kashkooli M, Taghipour MJ, et al. Identification of hub pathways and drug candidates in gastric cancer through systems biology[J]. *Sci Rep*, 2022, 12:9099. doi:10.1038/s41598-022-13052-0.
- [29] Li W, Wei J, Cheng M, et al. Unveiling promising targets in gastric cancer therapy: a comprehensive review[J]. *Mol Ther Oncol*, 2024, 32(3):200857. doi:10.1016/j.omton.2024.200857.
- [30] Luo D, Liu Y, Lu Z, et al. Targeted therapy and immunotherapy for gastric cancer: rational strategies, novel advancements, challenges, and future perspectives[J]. *Mol Med*, 2025, 31(1):52. doi:10.1186/s10020-025-01075-y.
- [31] Ozmen E, Demir TD, Ozcan G. Cancer-associated fibroblasts: protagonists of the tumor microenvironment in gastric cancer[J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1340124. doi: 10.3389/fmolb.2024.1340124.
- [32] Li P, Zhang H, Chen T, et al. Cancer-associated fibroblasts promote proliferation, angiogenesis, metastasis and immunosuppression in gastric cancer[J]. *Matrix Biol*, 2024, 132: 59–71. doi: 10.1016/j.matbio.2024.06.004.
- [33] Zheng X, Cheng M, Li W, et al. MET inhibitors as salvage therapy for MET-amplified gastric cancer with pulmonary lymphangitis[J]. *Precis Clin Med*, 2025, 8:pbae035. doi:10.1093/pcmedi/pbae035.
- [34] Yang W, Wu X, Wang J, et al. Integrated single-cell and transcriptome sequencing data reveal the value of IL1RAP in gastric cancer microenvironment and prognosis[J]. *Front Oncol*, 2025, 15:1584619. doi:10.3389/fonc.2025.1584619.
- [35] Ke A, Yang W, Zhang W, et al. The cardiac glycoside periplocymarin sensitizes gastric cancer to ferroptosis via the ATP1A1-Src-YAP/TAZ-TFRC axis[J]. *Phytomedicine*, 2025, 142: 156804. doi:10.1016/j.phymed.2025.156804.
- [36] Wang CY, Wang MH, Xie C. Targeting ferroptosis in Helicobacter pylori-associated gastric cancer development: From molecular mechanisms to application prospects (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2025, 68(1):1–15. doi:10.3892/ijo.2025.5817.

(本文编辑 宋涛)

本文引用格式:刘娇艳, 丁丹, 刘倩, 等. 基于蛋白组孟德尔随机化与共定位分析的胃癌风险相关候选蛋白研究[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(4):774–786. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260101

Cite this article as: Liu JY, Ding D, Liu Q, et al. Proteome-wide Mendelian randomization and colocalization analysis identifying candidate proteins associated with gastric cancer risk[J]. *Chin J Gen Surg*, 2026, 35(4):774–786. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260101