

吸烟、代谢标志物和多级别胃黏膜病变及胃癌风险的关联:基于河南林州上消化道肿瘤筛查队列的横断面研究

贺非凡¹, 顾建华², 李佳悦¹, 范志园¹, 李新庆¹, 魏文强¹, 王少明¹

(1. 国家癌症中心/国家肿瘤临床医学研究中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院, 北京 100021; 2. 山东大学齐鲁医院, 山东 济南 250117)

摘要: [目的] 探讨人群吸烟状况、代谢标志物和多级别胃黏膜病变及胃癌风险的关联。 [方法] 选取 2007—2012 年间河南林州上消化道肿瘤筛查队列中经病理诊断为肠上皮化生 (39 例)、高级别上皮内瘤变及胃癌 (44 例) 以及健康者 (56 名) 共 139 名为研究对象, 使用超高效液相色谱-高分辨率质谱法对基线血样的代谢物进行定量检测。采用线性回归分析吸烟状况与代谢标志物之间的关系, 并进一步采用 Logistic 回归分析代谢标志物与多级别胃黏膜病变及胃癌风险间的关系。筛选潜在代谢标志物, 构建随机森林模型, 评价其对多级别胃黏膜病变及胃癌风险诊断能力。 [结果] 在 1 270 种代谢物中发现 58 种代谢物与吸烟状况相关, 其中 4 种代谢物同时与多级别胃黏膜病变及胃癌风险相关。4-甲基邻苯二酚-1-硫酸盐 (效应值=2.82, 95%CI: 1.91~3.73, $P<0.01$; OR=1.41, 95%CI: 1.05~1.89, $P<0.05$)、4-乙酰基苯酚硫酸盐 (效应值=3.08, 95%CI: 2.08~4.08, $P<0.01$; OR=1.35, 95%CI: 1.05~1.72, $P<0.05$) 以及羟基可替宁 (效应值=6.20, 95%CI: 5.19~7.21, $P<0.01$; OR=1.42, 95%CI: 1.07~1.88, $P<0.05$) 与吸烟状况呈正相关的同时, 增加胃黏膜病变及胃癌风险。乳糖神经酰胺 (效应值=-0.28, 95%CI: -0.51~-0.06, $P<0.05$; OR=0.21, 95%CI: 0.07~0.69, $P<0.01$) 与吸烟状况呈现负相关的同时, 降低胃黏膜病变及胃癌风险。整合这 4 种代谢物显著提升了预测多级别胃黏膜病变及胃癌进展的能力 (AUC=0.714, 95%CI: 0.629~0.801)。 [结论] 在研究人群中发现 4 种代谢标志物同时与吸烟状况和多级别胃黏膜病变及胃癌风险存在关联, 这可能部分解释了吸烟对胃癌的风险作用, 同时可能作为识别高危人群和发现早期胃癌的生物标志物, 具有潜在应用价值。

关键词: 胃癌; 胃黏膜病变; 吸烟; 代谢组学

中图分类号: R73; R735

文献标识码: A

文章编号: 1004-0242(2024)03-0240-07

doi: 10.11735/j.issn.1004-0242.2024.03.A011

Association of Smoking Status, Metabolic Markers, and Risk of Multigrade Gastric Mucosal Lesions and Gastric Cancer: A Cross-Sectional Study Based on Upper Gastrointestinal Cancer Screening Program in Linzhou, Henan

HE Feifan¹, GU Jianhua², LI Jiayue¹, FAN Zhiyuan¹, LI Xinqing¹, WEI Wenqiang¹, WANG Shaoming¹

(1. National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100021, China; 2. Qilu Hospital of Shandong University, Jinan 250117, China)

Abstract: [Purpose] To investigate the associations among smoking, metabolic markers and risk of multigrade gastric mucosal lesions and gastric cancer. [Methods] A total of 139 individuals who participated in the upper gastrointestinal cancer screening in Linzhou of Henan Province from 2007 to 2012 were enrolled in the study, including 39 cases of pathologically confirmed intestinal metaplasia (IM), 44 cases of high-grade intraepithelial neoplasia (HGIN) or gastric cancer and 56 normal subjects. Liquid chromatography-mass spectrometry was used to quantify the metabolites in plasma samples. Linear regression was conducted to assess associations between smoking status and metabolic markers, and Logistic regression was applied to further analyze the association be-

收稿日期: 2023-07-03; 修回日期: 2023-09-05

基金项目: 北京市科技新星计划 (Z201100006820069); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-023);

中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (2021-I2M-1-010)

通信作者: 魏文强, E-mail: weiwq@cicams.ac.cn

王少明, E-mail: wangshaoming@cicams.ac.cn

tween these metabolic markers and the risk of multigrade gastric mucosal lesions and gastric cancer. The efficiency of plasma metabolic markers in predicting the risk of multigrade gastric mucosal lesions and gastric cancer was evaluated by a random forest model. [Results] Smoking status was associated with 58 out of 1 270 plasma markers, 4 of which were associated with multigrade gastric mucosal lesions and gastric cancer risk. The 4-methylcatechol-1-sulfate (coefficient=2.82, 95%CI: 1.91, 3.73, $P<0.01$; OR=1.41, 95%CI: 1.05~1.89, $P<0.05$), 4-acetylphenol sulfate(coefficient=3.08, 95%CI: 2.08, 4.08, $P<0.01$; OR=1.35, 95%CI: 1.05~1.72, $P<0.05$), and hydroxycotinine (coefficient=6.20, 95%CI: 5.19~ 7.21, $P<0.01$; OR=1.42, 95%CI: 1.07~1.88, $P<0.05$) were positively associated with smoking status and increasing the risk of multigrade gastric mucosal lesions and gastric cancer; while CerG2 (d34:2)-LacCer (d18:2/16:0)(coefficient=-0.28, 95% CI: -0.51~-0.06, $P<0.05$; OR=0.21, 95% CI: 0.07~0.69, $P<0.01$) was negatively associated with smoking status and decreasing the risk of multigrade gastric mucosal lesions and gastric cancer. Integration of these four metabolites significantly improved the performance for predicting the progression of multigrade gastric mucosal lesions and the risk of gastric cancer (AUC=0.714, 95% CI: 0.629~0.801). [Conclusion] The study shows that 4 plasma metabolic markers are associated with both smoking status and multigrade gastric mucosal lesions and gastric cancer risk, which may partially explain the risk effect of smoking on gastric cancer, and may have potential application as biomarkers for assessing high-risk populations and early diagnosis of gastric cancer.

Key words: gastric cancer; gastric mucosal lesions; smoking; metabolomics

胃癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,发病及死亡顺位分别居恶性肿瘤第6位和第3位^[1]。我国是胃癌负担最为严重的国家之一,全球约有近半数的胃癌病例发生在中国^[2]。胃癌是由多阶段胃黏膜病变逐步演进的结果,涉及浅表性胃炎、萎缩性胃炎、肠上皮化生以及不同级别的上皮内瘤变等^[3]。多数胃癌患者诊断发现较晚,治疗手段受限,预后不良^[4]。因此,确定胃癌高危人群并尽早识别胃癌病例,对于胃癌的有效预防意义重大。进一步开展胃癌的病因学研究并探索与多级别胃黏膜病变及胃癌发生相关的分子特征有助于解决这一挑战。

吸烟是胃癌重要的危险因素之一。一项汇总了21个亚洲队列数据的meta分析结果显示,无论是在男性(RR=1.43, 95%CI: 1.24~1.64)还是女性(RR=1.14, 95%CI: 1.08~1.52)吸烟者中,胃癌发病风险都显著增加^[5]。而在分子层面上,能量代谢重编程是肿瘤细胞的重要特征之一,能够帮助肿瘤在形成和转移过程中适应环境^[6-7]。高通量代谢组学技术的广泛应用帮助识别和量化了这一过程中与肿瘤进展相关的代谢标志物^[8]。同时,已有来自不同人种的研究使用非靶向代谢组学方法探讨了吸烟与代谢物之间的关联,并发现了多种可能有助于深入了解吸烟相关疾病的生物学机制以及成瘾性质的代谢物^[9-10]。然而,尽管大量研究已经应用代谢组学技术探究肿瘤相关代谢物及吸烟与代谢之间的关联,仍鲜有研究探索代谢标志物是否在吸烟与胃癌发生、进展的之

间发挥潜在作用。

本研究旨在通过对河南林州上消化道筛查队列人群中符合纳入标准的139名受试者进行非靶向代谢组学分析,结合队列依托的河南林州上消化道肿瘤筛查项目基线调查表相关信息,同时探索吸烟状况与代谢标志物、代谢标志物与多级别胃黏膜病变及胃癌风险之间的关联。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究选择的研究对象及其血样标本,均取自前期项目组在河南林州开展的上消化道肿瘤筛查项目所建立的筛查队列参与人员基线信息及其留存的生物样本。该项目于2007—2012年间,在河南省林州市选择年龄在40~69岁的常住居民作为研究对象,经由专业培训的调查员对参与人群以一对一问答的方式,根据项目设计的基线调查表收集相关基本信息,采用独立的双人录入数据,核对结果是否一致。同时采集空腹外周血,经由当地住院医师确定病理诊断结果。此外,本项目的研究设计和问卷调查的细节已经在之前的研究中进行了详细的说明^[11-12]。研究对象具体的纳入标准为:①参与者签署知情同意书;②无其他类型代谢病(如高血脂、糖尿病、甲亢等);③无其他恶性肿瘤的手术、放疗或化疗史;④无内镜检查禁忌证;⑤基础信息和病理资料完整无缺

失。在 1 631 名受试者中发现基线内镜检查诊断结果为肠上皮化生 (intestinal metaplasia,IM) 的患者 39 例,高级别上皮内瘤变 (high-grade intraepithelial neoplasia,HGIN) 及胃癌 (gastric cancer,GC) 患者 44 例,采用无放回的随机抽样方式,按照性别和年龄 (± 3 岁) 分别对 IM 患者和 HGIN/GC 患者在同一队列人群中进行 1:1 匹配对照,共获健康对照组 56 人 (其中包括 IM 及 HGIN/GC 患者的共同对照 27 人),最终共纳入 139 名受试者作为研究对象进行后续分析。该研究在获得中国医学科学院肿瘤医院伦理委员会审批后执行。

1.2 非靶向代谢组学检测及数据处理

将血液样本按照不同分离条件提取亲水极性代谢物和疏水非极性代谢物组分(脂质),采用超高效液相色谱-高分辨率质谱法进行检测,剔除重复代谢物,最终报告 1 270 种代谢物分子。使用 Compound Discoverer 和 Lipid Search 软件分别对亲水及疏水代谢物数据进一步处理,将不同代谢组学数据进行标准化,在每个分析序列的前中后均匀插入 5 个质量控制 (quality control, QC) 样本用于测试的质量控制,将通过 QC 检测的结果合并后统一完成对数转换。

1.3 统计学处理

研究对象的基线信息以均数 $\pm$ 标准差或例数 (百分比) 汇报。利用方差分析和 Kruskla-Wallis 检验对连续资料进行多组间差异的统计学检验,利用卡方检验和费歇尔精确检验对分类资料进行多组间差异的统计学检验。根据基线调查表变量信息将吸烟定义为二分类变量,过去吸烟或现在仍在吸烟为“是”;饮酒定义为二分类变量,过去饮酒或现在仍在饮酒为“是”,其余涉及变量定义已在先前研究中进行详细说明^[11-12]。采用线性回归分析吸烟

状况与代谢标志物之间的关系,调整性别、年龄、教育水平、家庭收入、饮酒状况、饮茶状况以及 8 种食物摄入频率 (新鲜蔬菜、新鲜水果、肉蛋奶类、葱蒜、干果干菜、腌晒食物、烫热食物和霉变食物)。采用 Logistics 回归分析代谢标志物与多级别胃黏膜病变以及胃癌患者之间的关系,并对线性回归中涉及到的相同变量进行了校正。为了检验吸烟状况与代谢物之间关系的稳健性,在线性回归的基础上额外校正体质指数 (body mass index, BMI)、消化系统疾病史以及上消化道肿瘤家族史等信息用于敏感性分析。采用基于决策树和 Bagging 算法的随机森林预测模型评估前述关联分析所筛选出的代谢标志物用于区分健康对照组与多级别胃黏膜病变组时的重要程度,受试者工作特征曲线 (receiver operation curve, ROC) 分析中的曲线下面积 (areas under curve, AUC) 用来评价模型区分度,进行 100 次交叉验证,结果取平均值获得平滑 ROC 曲线。本研究中的所有 *P* 值均为双侧, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。所有数据处理及统计学分析采用 R 软件 (4.0.3 版本) 完成。

2 结 果

2.1 基本情况

研究最终纳入对照组、IM 组和 HGIN/GC 组共

Table 1 Baseline characteristics of the target participants by group

Index	Total (n=139)	Normal (n=56)	IM (n=39)	HGIN/GC (n=44)	<i>P</i>
Age (years old)	58.77 $\pm$ 5.87	58.38 $\pm$ 6.74	58.49 $\pm$ 6.09	59.52 $\pm$ 4.32	0.59
Female (%)	74 (53.24)	37 (66.07)	16 (41.03)	21 (47.73)	0.04
Middle school or above (%)	36 (25.9)	14 (25.00)	9 (23.08)	13 (29.55)	0.78
Income $\geq$ 10000 Yuan/year (%)	83 (59.71)	39 (69.64)	17 (43.59)	27 (61.36)	0.04
BMI (kg/m ²)	22.81 $\pm$ 2.97	22.98 $\pm$ 2.95	23.19 $\pm$ 2.84	22.26 $\pm$ 3.10	0.29
Ever regular smoking (%)	19 (13.67)	2 (3.57)	7 (17.95)	10 (22.73)	0.01
Ever regular drinking (%)	8 (5.76)	3 (5.36)	3 (7.69)	2 (4.55)	0.82
Ever regular tea intake (%)	6 (4.32)	1 (1.79)	0	5 (11.36)	0.02
Fresh vegetable intake days per week	4.53 $\pm$ 1.84	4.75 $\pm$ 1.95	4.31 $\pm$ 1.79	4.43 $\pm$ 1.74	0.39
Fresh fruit intake days per week	1.42 $\pm$ 1.35	1.49 $\pm$ 1.56	1.21 $\pm$ 0.93	1.52 $\pm$ 1.37	0.75
Meat and eggs intake days per week	1.97 $\pm$ 1.89	1.63 $\pm$ 1.62	2.18 $\pm$ 2.05	2.23 $\pm$ 2.03	0.29
Onion days per week	2.26 $\pm$ 2.22	2.45 $\pm$ 2.29	2.14 $\pm$ 2.13	2.11 $\pm$ 2.25	0.65
Dried vegetable and fruit intake days per week	1.75 $\pm$ 1.98	1.78 $\pm$ 2.02	1.59 $\pm$ 2.11	1.85 $\pm$ 1.87	0.51
Pickled vegetable days intake per week	0.52 $\pm$ 1.09	0.58 $\pm$ 1.03	0.44 $\pm$ 1.05	0.51 $\pm$ 1.21	0.40
Hot food days intake per week	0.21 $\pm$ 0.84	0.15 $\pm$ 0.52	0.31 $\pm$ 1.19	0.18 $\pm$ 0.81	0.80
Mildewed food intake days per week	0.08 $\pm$ 0.51	0.04 $\pm$ 0.27	0.18 $\pm$ 0.85	0.05 $\pm$ 0.30	0.60

Notes: IM; intestinal metaplasia; HGIN; high-grade intraepithelial neoplasia; GC; gastric cancer; BMI; body mass index

139 名, 平均年龄 58.77 岁, 其中 53.24% 为女性。研究对象的吸烟状况在 IM 组和 HGIN/GC 组均与对照组差异存在统计学意义 ($\chi^2=5.54, P=0.02$; $\chi^2=8.56, P=0.003$), 但吸烟状况在 IM 组与 HGIN/GC 组的差异无统计学意义 ($\chi^2=0.29, P=0.59$)。此外, 相比较于 IM 组和 HGIN/GC 组, 对照组女性占比更高, 家庭收入更高 (Table 1)。

2.2 代谢标志物与吸烟状况、多级别胃黏膜病变及胃癌间的关系

在 1 270 种代谢标志物中, 存在 58 种代谢物分子与吸烟状况有关 ($P<0.05$), 127 个和 72 个代谢物分子分别与 IM 和 HGIN/GC 相关。在这些与 IM 或 HGIN/GC 明确相关的标志物中, 分别有 4 个和 7 个代谢标志物同时与吸烟状况有关 (Figure 1A~1B)。考虑到研究对象的吸烟状况在 IM 组与 HGIN/GC 组无显著差异, 合并 IM 组与 HGIN/GC 组后, 发现 109 个代谢物分子与多级别胃黏膜病变及胃癌风险有关, 其中有 4 个代谢标志物同时与吸烟状况有关 (Figure 1C), 且这些代谢标志物和吸烟状况以及胃黏膜病变及胃癌风险之间的关联存在一致的模式 (Figure 2), 即包括苯环类的 4-甲基

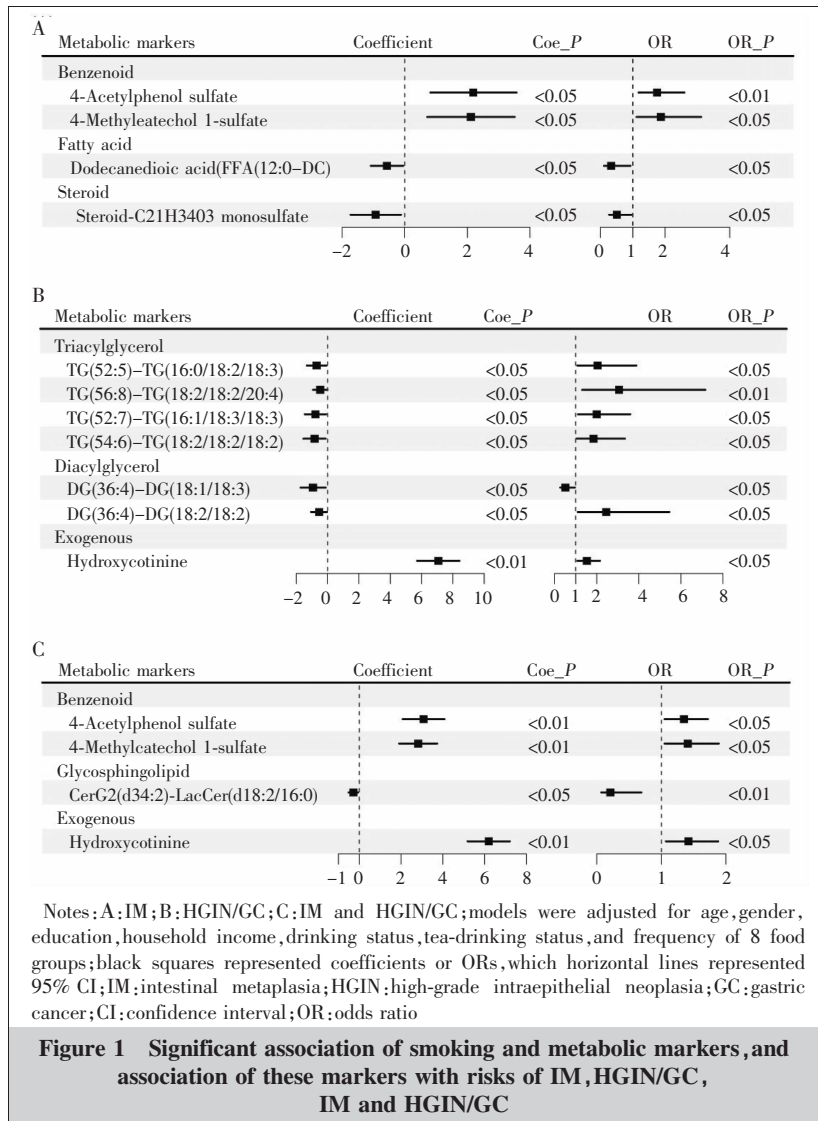


Figure 1 Significant association of smoking and metabolic markers, and association of these markers with risks of IM, HGIN/GC, IM and HGIN/GC

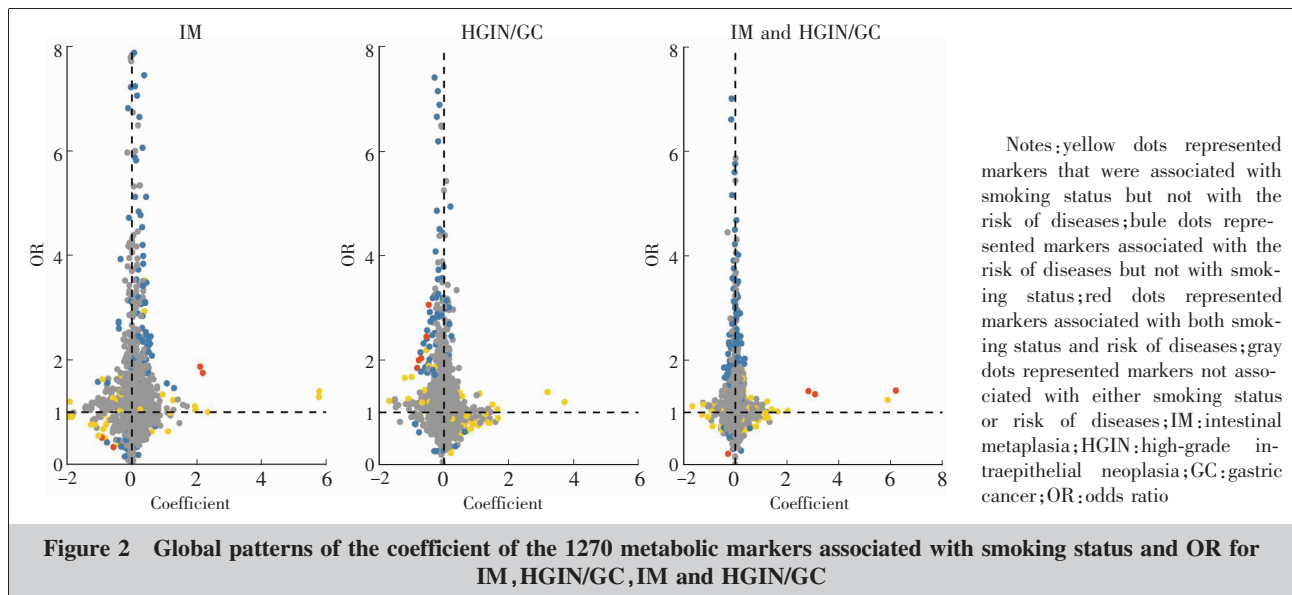


Figure 2 Global patterns of the coefficient of the 1270 metabolic markers associated with smoking status and OR for IM, HGIN/GC, IM and HGIN/GC

邻苯二酚-1-硫酸盐(效应值=2.82,95%CI:1.91~3.73, $P<0.01$;OR=1.41,95%CI:1.05~1.89, $P<0.05$)和 4-乙酰基苯酚硫酸盐(效应值=3.08,95%CI:2.08~4.08, $P<0.01$;OR=1.35,95%CI:1.05~1.72, $P<0.05$)以及外源性的羟基可替宁(效应值=6.20,95%CI:5.19~7.21, $P<0.01$;OR=1.42,95%CI:1.07~1.88, $P<0.05$)在内的 3 个代谢物与吸烟状态呈现正相关的同时,能够增加胃黏膜病变及胃癌发生风险,而鞘糖脂类的乳糖神经酰胺(效应值=-0.28,95%CI:-0.51~-0.06, $P<0.05$;OR=0.21,95%CI:0.07~0.69, $P<0.01$)与吸烟状态呈现负相关的同时,降低胃黏膜病变及胃癌发生风险。在敏感性分析中,无论是进一步校正 BMI、消化系统疾病史或肿瘤家族史等因素,代谢标志物与吸烟状态之间的关联基本不变(Figure 3)。

2.3 候选代谢标志物的验证

将 IM 组与 HGIN/GC 组合并为病变组后发现的 4 个既与吸烟状况相关,又与黏膜病变发生风险有关的代谢标志物,其中 2 个苯环类代谢物分子在病变组的表达高于对照组,而羟基可替宁和乳糖神经酰胺在病变组的表达则低于对照组。ROC 曲线分析显示,联合 4 种代谢标志物构建的随机森林模型对不同级别黏膜病变及胃癌患者与健康对照人群具有良好的鉴别能力,AUC 为 0.714 (95%CI:0.629~0.801)(Figure 4)。

3 讨论

基于河南林州上消化道肿瘤队列筛查人群的危险因素调查问卷和非靶向代谢组学数据,我们同时评估了吸烟状况与代谢标志物之间的关联,并进一步探索了这些标志物是否与各级别胃黏膜病变以及胃癌发生的风险相关。结果表明,吸烟状况与 4-甲基邻苯二酚-1-硫酸盐、4-乙酰基苯酚硫酸盐以及外源性的羟基可替宁表达呈现正相关,与乳糖神经酰胺表达呈现负相关。而这些代谢物与各级别胃黏膜病变及胃癌发生风险间的关联则与其和吸烟状况之间的联系相反,总体呈现固定的模式,即吸烟可能通过代谢途径增加上消化道癌高发地人群发生不同级别胃黏膜病变甚至胃癌的风险。

先前关于吸烟状态与胃癌发病风险之间的大量研究结果基本一致^[5,13-14],即吸烟能够显著增加胃癌

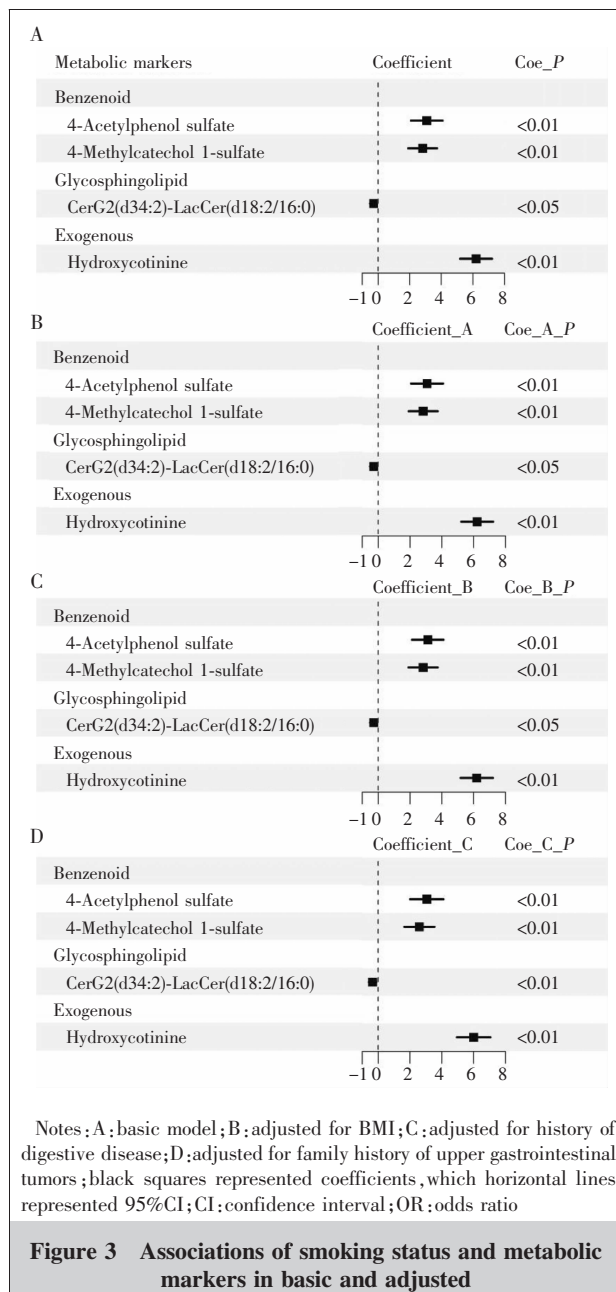
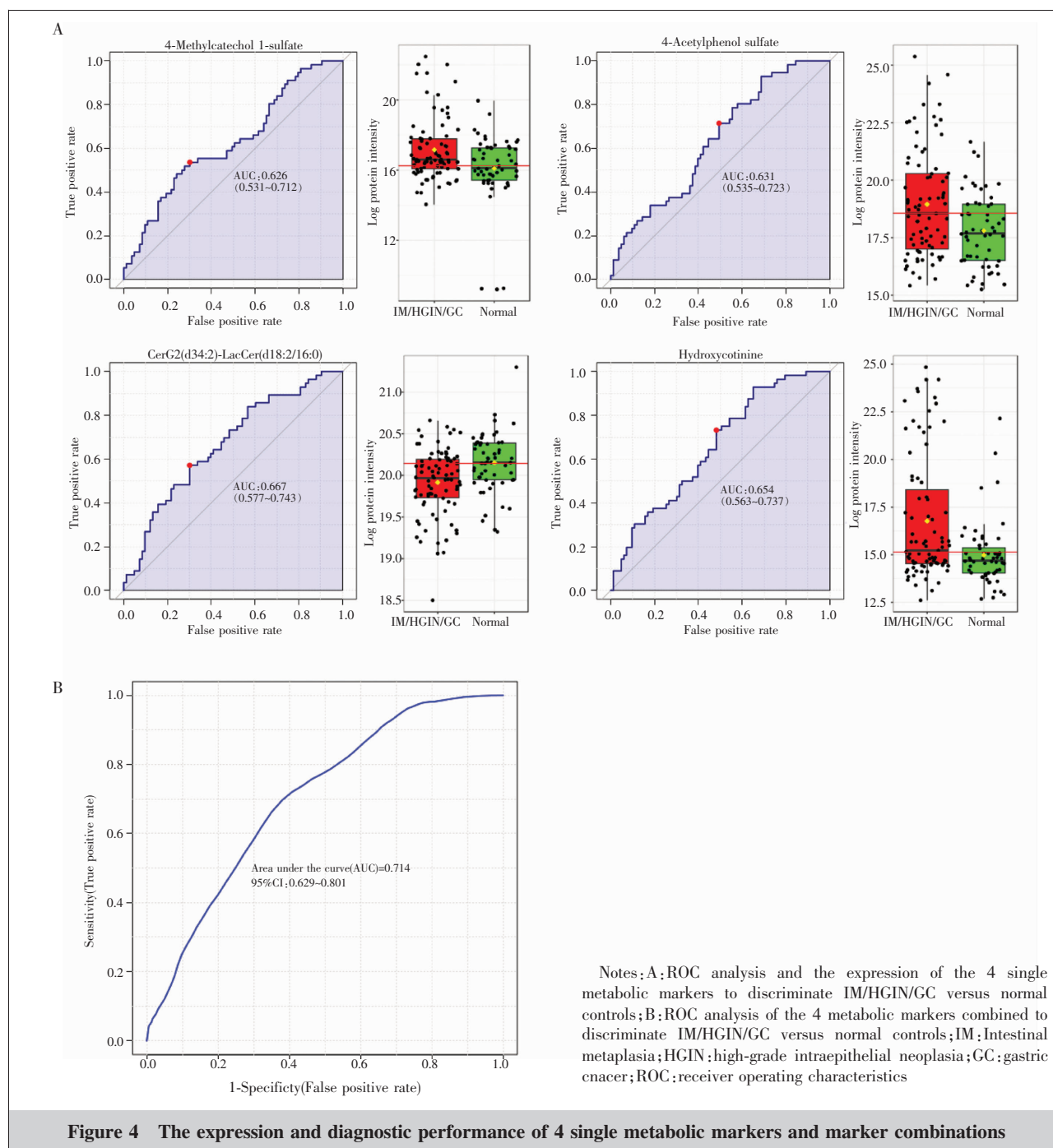


Figure 3 Associations of smoking status and metabolic markers in basic and adjusted

风险。然而,很少有研究关注血浆代谢物在其中是否发挥一定的作用。羟基可替宁是尼古丁在体内的主要代谢产物,常被视作是尼古丁暴露的生物标志物之一,本研究结果也证实吸烟人群中羟基可替宁水平显著升高,同时能够增加多级别胃黏膜病变及胃癌的发生风险,这可能与吸烟增加胃癌患病风险的机制相关^[15]。4-甲基邻苯二酚-1-硫酸盐和 4-乙酰基苯酚硫酸盐是两种常见的苯环类代谢物,也被视作可能的人类致癌物之一^[16]。先前有研究指出这些苯基硫酸盐类化合物与酚酸代谢相关,而酚酸类化合



物则可能通过影响部分细胞信号传导参与到胃癌的发生与进展过程中^[17]。此外,本研究结果也印证了苯基硫酸盐类内源性代谢物水平与吸烟状况之间的正相关。相比较于不吸烟人群,这两种代谢物在吸烟者体内更高水平的表达可能与多器官的毒性有关,进而增加了胃癌发生的风险^[10];乳糖神经酰胺是内源性的鞘脂类代谢物,而异常糖基化已被认为是致癌作用的普遍特征,并可能改变细胞信

息传导、生长、黏附和运动等诸多进程^[18]。研究提示乳糖神经酰胺与吸烟状态呈现负相关,同时能够降低各级别胃黏膜病变及胃癌的风险,这可能与它主要涉及志贺氏菌的代谢通路有关。在吸烟者中乳糖神经酰胺的表达水平降低,可能影响志贺氏菌分泌产生志贺样毒素,进而抑制了后者在特定启动子的驱动下对胃癌细胞增殖的抗肿瘤功效^[19]。一项汇总了3个大洲4项大型人群研究的meta分析发现了

25 种与吸烟行为相关的代谢物,本研究所发现的羟基可替宁也包含其中^[10]。值得注意的是,该项研究通过校正 BMI 等其他协变量,发现代谢物与吸烟间的关联并未发生显著改变,本研究也通过敏感性分析支持了这一假设,在进一步调整 BMI、消化系统疾病史或肿瘤家族史等因素后,这种关联仍然存在。在关联分析的基础上,进一步整合 4 种代谢标志物,采用机器学习的方法构建预测模型,发现 4 种代谢物组合能够显著提升鉴别多级别胃黏膜病变进展及胃癌风险的能力。

本研究为探索吸烟与胃癌风险之间的机制研究提供了新的线索,血清代谢物在其中可能发挥潜在作用,并通过代谢组学研究发现对于多级别胃黏膜病变及胃癌的诊断具有显著效果的潜在生物标志物,为识别胃癌高危人群提供了新的思路。同时本研究也存在一定的局限性。首先,作为横断面研究,基线吸烟状况与血浆代谢物水平之间的关联无法很好的解释两者之间的因果关系,仍需进一步的纵向研究来验证血浆代谢物在吸烟状况与多级别胃黏膜病变及胃癌风险关联中的因果作用;其次,与其他大规模流行病学调查研究一样,本研究中所涉及变量的调查问卷来源存在不可避免的回忆偏倚,可能会对结果造成一定的影响;最后,本研究并未对所筛选的代谢标志物进行相应的外部验证,联合 4 种代谢标志物所构建的预测模型是否具有潜在应用价值,仍需在其他大规模人群队列中开展进一步验证。

综上所述,本研究结果表明在上消化道癌筛查人群中,4-甲基邻苯二酚-1-硫酸盐、4-乙酰基苯酚硫酸盐、羟基可替宁以及乳糖神经酰胺 4 种血浆代谢物同时与吸烟状况和多级别胃黏膜病变及胃癌风险显著相关,与吸烟状态呈现正相关的代谢物具有更高的胃黏膜病变及胃癌发病风险。吸烟可能通过代谢途径增加上消化道癌高发地人群发生不同级别胃黏膜病变甚至胃癌的风险,这一发现能够为后续开展相关机制研究提供相应参考。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] ARNOLD M, FERLAY J, VAN M, et al. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018[J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1564-1571.

- [3] YOU W C, LI J Y, BLOT W J, et al. Evolution of precancerous lesions in a rural Chinese population at high risk of gastric cancer[J]. *Int J Cancer*, 1999, 83(5): 615-619.
- [4] HUANG S, GUO Y, LI Z W, et al. Identification and validation of plasma metabolomic signatures in precancerous gastric lesions that progress to cancer [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(6): e2114186.
- [5] ZHENG W, MCLERRAN D F, ROLLAND B A, et al. Burden of total and cause-specific mortality related to tobacco smoking among adults aged ≥ 45 years in Asia: a pooled analysis of 21 cohorts [J]. *PLoS Med*, 2014, 11(4): e1001631.
- [6] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: new dimensions[J]. *Cancer Discov*, 2022, 12(1): 31-46.
- [7] WARD P S, THOMPSON C B. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate [J]. *Cancer Cell*, 2012, 21(3): 297-308.
- [8] JAYAVELU N D, BAR N S. Metabolomic studies of human gastric cancer: review [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(25): 8092-8101.
- [9] CROSS A J, BOCA S, FREEDMAN N D, et al. Metabolites of tobacco smoking and colorectal cancer risk[J]. *Carcinogenesis*, 2014, 35(7): 1516-1522.
- [10] GU F, DERKACH A, FREEDMAN N D, et al. Cigarette smoking behaviour and blood metabolomics [J]. *Int J Epidemiol*, 2016, 45(5): 1421-1432.
- [11] WEI W Q, HAO C Q, GUAN C T, et al. Esophageal histological precursor lesions and subsequent 8.5-year cancer risk in a population-based prospective study in China[J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(7): 1036-1044.
- [12] CHEN R, LIU Y, SONG G, et al. Effectiveness of one-time endoscopic screening programme in prevention of upper gastrointestinal cancer in China: a multicentre population-based cohort study[J]. *Gut*, 2021, 70(2): 251-260.
- [13] PARK S, JEE S H, SHIN H R, et al. Attributable fraction of tobacco smoking on cancer using population-based nationwide cancer incidence and mortality data in Korea[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 406.
- [14] CHEN Z M, PETO R, IONA A, et al. Emerging tobacco-related cancer risks in China: a nationwide, prospective study of 0.5 million adults [J]. *Cancer*, 2015, 121 (S17): 3097-3106.
- [15] VAN O I, DE S T, DENDALE P, et al. Nicotine dependence and urinary nicotine, cotinine and hydroxycotinine levels in daily smokers[J]. *Nicotine Tob Res*, 2016, 18(9): 1813-1819.
- [16] NCI. PubChem compound summary for CID 335, o-Cresol [EB/OL]. [2023-08-07]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/o-Cresol>.
- [17] RADZIEJEWSKA I, SUPRANIUK K, TOMCZYK M, et al. p-Coumaric acid, Kaempferol, Astragalin and Tiliroside influence the expression of Glycoforms in AGS gastric cancer cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(15): 8602.
- [18] PENNICA D, SWANSON T A, WELSH J W, et al. WISP genes are members of the connective tissue growth factor family that are up-regulated in wnt-1-transformed cells and aberrantly expressed in human colon tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(25): 14717-14722.
- [19] XU H, PENG L, SHEN M, et al. Shiga-like toxin I exerts specific and potent anti-tumour efficacy against gastric cancer cell proliferation when driven by tumour-preferential Frizzled-7 promoter[J]. *Cell Prolif*, 2019, 52(3): e12607.