

Mối liên quan giữa nồng độ adiponectin huyết tương với biểu hiện p-AMPK α và p-STAT3 trên mô ung thư dạ dày

Correlation between plasma adiponectin levels and tissue expression of p-AMPK α , p-STAT3 in gastric cancer

Trần Doanh Hiệu¹, Lê Thanh Sơn¹, Nguyễn Thị Mai Ly¹,
Nguyễn Thùy Linh¹ và Bùi Khắc Cường^{2*} ¹ Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y
² Khoa Y học Thực nghiệm, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm đánh giá mối liên quan giữa nồng độ adiponectin (APN) huyết tương và biểu hiện của p-AMPK α trên mô ung thư biểu mô dạ dày, đồng thời khảo sát vai trò tiên lượng sống còn của p-STAT3 như một chỉ dấu tham chiếu. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả có theo dõi dọc trên 68 bệnh nhân ung thư dạ dày được phẫu thuật triệt căn. Nồng độ APN huyết tương được định lượng bằng ELISA. Biểu hiện p-AMPK α và p-STAT3 được đánh giá bằng hóa mô miễn dịch. **Kết quả:** Nồng độ APN cao hơn ở nhóm có cường độ bắt màu p-AMPK α yếu, có ý nghĩa thống kê ($p = 0,008$), nhưng không khác biệt giữa nhóm dương tính và âm tính ($p=0,834$). Nồng độ APN không khác biệt giữa các nhóm p-STAT3 (-) và p-STAT3 (+) cũng như nhóm có cường độ biểu hiện p-STAT3 yếu và mạnh ($p>0,05$). Trong phân tích sống còn, p-STAT3 dương tính là yếu tố tiên lượng bất lợi (HR = 57,562; $p=0,016$). **Kết luận:** Nồng độ APN huyết tương cao hơn ở nhóm có biểu hiện p-AMPK α yếu hơn. Tăng biểu hiện của p-STAT3 có tiên lượng xấu đối với sống còn sau mổ trên bệnh nhân ung thư dạ dày, trong khi đó APN và p-AMPK α có vai trò chưa rõ ràng.

Từ khóa: Ung thư dạ dày, adiponectin, p-AMPK α , p-STAT3, tiên lượng sống còn sau phẫu thuật.

Summary

Objective: This study aimed to evaluate the relationship between plasma adiponectin (APN) levels and histological expression of p-AMPK α in gastric carcinoma, and to investigate the prognostic role of p-STAT3 as a reference biomarker. **Subject and method:** A descriptive longitudinal study was conducted on 68 patients with gastric carcinoma who underwent curative gastrectomy. Plasma APN levels were quantified using ELISA. Tissue expression of p-AMPK α and p-STAT3 was assessed by immunohistochemistry. **Results:** Plasma APN levels were significantly higher in the group with weak p-AMPK α staining intensity ($p=0.008$), but did not differ between the p-AMPK α (-) and p-AMPK α (+) groups ($p=0.834$). APN levels showed no significant difference between the p-STAT3 (-) and p-STAT3 (+) groups, nor between the weak and strong p-STAT3 expression subgroups ($p>0.05$). In survival analysis, p-STAT3 positivity emerged as an unfavorable prognostic factor (HR = 57.562, $p=0.016$). **Conclusion:** Plasma APN levels were higher in patients with weaker p-AMPK α expression. Elevated p-STAT3 expression predicted

Ngày nhận bài: 18/9/2025, ngày chấp nhận đăng: 3/11/2025

* Tác giả liên hệ: buikhaccuong@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

worse postoperative survival in gastric cancer patients, whereas the prognostic roles of APN and p-AMPK α remain unclear.

Keywords: Gastric cancer, adiponectin, p-AMPK α , p-STAT3, postoperative survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư tại Việt Nam và trên toàn thế giới. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong điều trị, tiên lượng sống còn sau phẫu thuật vẫn còn hạn chế, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân được chẩn đoán muộn¹. Điều này đặt ra yêu cầu cấp thiết trong việc tìm kiếm các chỉ dấu sinh học có giá trị trong đánh giá tiến triển bệnh và tiên lượng sau mổ. Trong bối cảnh đó, adiponectin (APN) - một hormone điều hòa chuyển hóa và chống viêm do mô mỡ tiết ra - đã được quan tâm ngày càng nhiều trong nghiên cứu ung thư^{2,3}. Một trong những cơ chế sinh học chính của APN là hoạt hóa AMPK α - một kinase cảm biến năng lượng và điều hòa nhiều quá trình tế bào, trong đó có ức chế tăng sinh tế bào và cảm ứng tự thực. Dạng hoạt hóa phosphoryl hóa của AMPK α (p-AMPK α) được xem là yếu tố có vai trò bảo vệ trong ung thư^{4,5}. Tuy nhiên, mối liên quan với biểu hiện mô học của p-AMPK α trong ung thư dạ dày vẫn chưa được xác định rõ ràng. Bên cạnh đó, STAT3 là một yếu tố phiên mã có vai trò thúc đẩy tăng sinh, ức chế quá trình chết theo chương trình và gây viêm mạn tính. p-STAT3 - dạng hoạt hóa của STAT3 - được ghi nhận là yếu tố bất lợi trong ung thư dạ dày⁶. Tuy nhiên, vai trò của p-STAT3 trong mối liên hệ với trục chuyển hóa APN-AMPK α vẫn chưa được làm rõ trong ung thư dạ dày, đặc biệt là mối liên quan với biểu hiện mô học và kết cục sống còn.

Từ những cơ sở trên, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá mối liên quan giữa nồng độ APN huyết tương và biểu hiện mô học của p-AMPK α trên mô ung thư biểu mô dạ dày. Đồng thời, nghiên cứu cũng xem xét biểu hiện p-STAT3 như một yếu tố tham chiếu để phân tích sâu hơn vai trò tiên lượng trong bệnh cảnh ung thư biểu mô dạ dày được phẫu thuật triệt căn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân có đầy đủ mẫu mô cố định và mẫu huyết tương trước phẫu thuật.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có các bệnh ác tính phối hợp khác hoặc mắc các bệnh mạn tính như đái tháo đường, rối loạn lipid máu, tăng huyết áp.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả có theo dõi dọc trên 68 trường hợp được chẩn đoán ung thư biểu mô dạ dày bằng mô bệnh học, được phẫu thuật triệt căn, phân chia giai đoạn TNM và theo dõi sau mổ theo quy trình của Hiệp hội Ung thư Dạ dày Nhật Bản, phiên bản thứ 5⁷.

Quy trình thực hiện: Huyết tương bệnh nhân được thu nhận trước mổ và bảo quản âm sâu. Nồng độ APN huyết tương trước mổ được định lượng bằng kỹ thuật ELISA sử dụng bộ kit FineTest. Mẫu mô ung thư được nhuộm hóa mô miễn dịch với các kháng thể đặc hiệu: p-STAT3 Antibody (B-7), sc-8059, 200 μ g/ml, Santa Cruz Biotechnology, Mỹ; và Phospho-AMPK α (Thr172) (40H9) Rabbit mAb, 2535S, 100 μ l, Cell Signaling Technology, Mỹ. Biểu hiện của p-AMPK α và p-STAT3 được đánh giá bằng phương pháp hóa mô miễn dịch (IHC) trên mô ung thư dạ dày và được so sánh với mô niêm mạc lành tại diện cắt trên tương ứng. Các tiêu bản sau khi nhuộm được quan sát dưới kính hiển vi quang học và được phân loại theo tiêu chuẩn của Woo và cộng sự (2011) như sau: Mẫu được coi là dương tính khi có $\geq 1\%$ tế bào u bắt màu tại nhân hoặc bào tương, và âm tính khi $< 1\%$ tế bào u bắt màu hoặc hoàn toàn không bắt màu. Cường độ bắt màu được chia thành 4 mức: 0 - không bắt màu; 1 - bắt màu yếu; 2 - bắt màu trung bình; 3 - bắt màu mạnh. Từ đó, mẫu được phân thành hai nhóm chính: Nhóm 1 - âm tính hoặc bắt màu yếu, nhóm 2 - bắt màu trung bình hoặc mạnh⁸.

Xử lý số liệu: Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 26.0. So sánh nồng độ APN theo nhóm biểu hiện p-AMPK α sử dụng phép kiểm Mann-Whitney U. Phân tích sống còn được thực hiện bằng

hồi quy Cox đa biến để xác định yếu tố tiên lượng. So sánh các biến định tính bằng phép kiểm chi-square, Fisher's exact test; biến BMI và Tuổi bằng kiểm định Student's t-test. Khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức của Học viện Quân y, số 21/2021-CNChT/HĐĐĐ, ngày 25 tháng 6 năm 2021. Tất cả bệnh nhân tham gia đều được giải thích rõ ràng về mục tiêu nghiên cứu và ký cam kết đồng thuận. Không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng - bệnh học theo cường độ biểu hiện p-STAT3

Bảng 1. Mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng với cường độ biểu hiện p-STAT3 ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày

Chỉ tiêu		Biểu hiện p-STAT3 trên mô ung thư dạ dày		p
		Cường độ yếu	Cường độ mạnh	
Tuổi (năm, Mean $\pm$ SD)		63,14 $\pm$ 8,98	62,59 $\pm$ 11,18	0,838
Giới tính	Nam (n,%)	38 (76,00)	12 (24,00)	0,751*
	Nữ (n,%)	13 (72,22)	15 (27,78)	
BMI (kg/m ² , Mean $\pm$ SD)		21,26 $\pm$ 2,90	20,09 $\pm$ 2,19	0,134

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm có biểu hiện p-STAT3 cường độ yếu là 63,14 $\pm$ 8,98 và của nhóm có cường độ mạnh là 62,59 $\pm$ 11,18; sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,838$). Tỷ lệ nam và nữ giữa hai nhóm tương đương nhau ($p = 0,751$). Chỉ số BMI trung bình ở nhóm biểu hiện mạnh (20,09 $\pm$ 2,19 kg/m²) thấp hơn nhóm biểu hiện yếu (21,26 $\pm$ 2,90 kg/m²), tuy nhiên sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,134$). *: Chi-square test, còn lại theo Student's t-test.

Bảng 2. Mối liên quan giữa một số đặc điểm mô bệnh học khối u dạ dày với cường độ biểu hiện p-STAT3 ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày

Chỉ tiêu		Biểu hiện p-STAT3 trên mô ung thư dạ dày		p
		Cường độ yếu n (%)	Cường độ mạnh n (%)	
Vị trí u	Phần dưới	49 (76,56)	15 (23,44)	0,258*
	Phần trên	2 (50,00)	2 (50,00)	
Kích thước khối u	< 5cm	23 (85,19)	4 (14,81)	0,156*
	$\geq$ 5cm	28 (68,29)	13 (31,71)	
Xâm lấn pT	T1-3	26 (74,29)	9 (25,71)	0,889
	T4a-b	25 (75,76)	8 (24,24)	
Xâm nhập bạch huyết	Không	27 (84,38)	5 (15,62)	0,092
	Có	24 (66,67)	12 (33,33)	
Di căn hạch	Không	20 (76,92)	6 (23,08)	0,773
	Có	31 (73,81)	11 (26,19)	
Biệt hóa	Không/kém	30 (73,17)	11 (26,83)	0,668
	Vừa/cao	21 (77,78)	6 (22,22)	

Chỉ tiêu		Biểu hiện p-STAT3 trên mô ung thư dạ dày		p
		Cường độ yếu n (%)	Cường độ mạnh n (%)	
Lauren	Loại ruột	28 (77,78)	8 (22,22)	0,575
	Lan tỏa	23 (71,88)	9 (28,12)	
Giai đoạn bệnh	I, II	25 (73,53)	9 (26,47)	0,779
	III, IV	26 (76,47)	8 (23,53)	

Ghi chú: pT123: U xâm lấn ở các mức: Niêm mạc, hạ niêm mạc, lớp cơ và tới dưới lớp thanh mạc. T4a: xâm lấn xuyên qua thanh mạc. T4b: Thâm nhiễm qua lớp thanh mạc, xâm lấn tới các cấu trúc lân cận hoặc cơ quan xung quanh. No: Không có di căn hạch. pN (+): có di căn hạch.

Nhận xét: Biểu hiện p-STAT3 trên mô ung thư dạ dày không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm vị trí u, kích thước khối u, mức độ xâm lấn, di căn hạch, biệt hóa, phân loại Lauren và giai đoạn bệnh ($p > 0,05$). Tuy nhiên, nhóm có xâm nhập bạch huyết dương tính có tỷ lệ biểu hiện p-STAT3 mạnh cao hơn so với nhóm không xâm nhập bạch huyết (33,3% so với 15,6%), cho thấy xu hướng tăng biểu hiện p-STAT3 ở các trường hợp có đặc điểm tiến triển hơn. *: *p* theo Fisher's exact test, còn lại là Chi-square test.

3.2. Một số kết quả theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật triệt căn

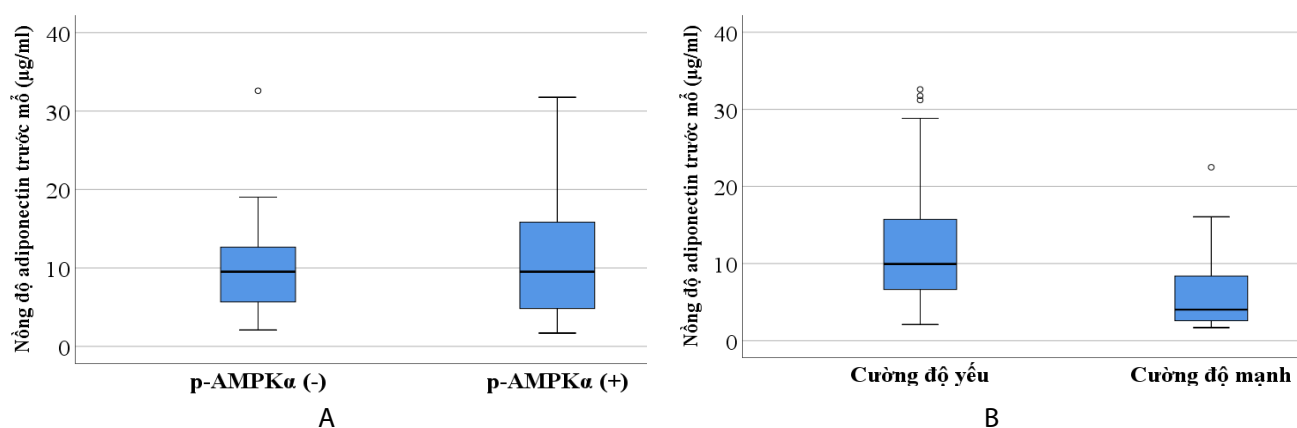
Thời gian theo dõi sau mổ (Median [Q1–Q3]): 18 (13,25–20) (tháng).

Số trường hợp còn sống: 49 (72,06%), bỏ cuộc: 07 (10,29%).

Tỷ lệ tử vong toàn bộ: 12/68 trường hợp (17,65%).

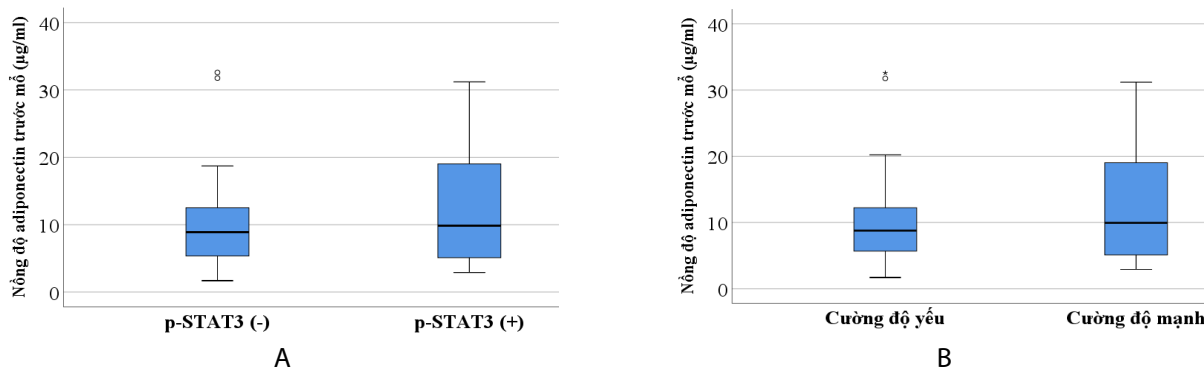
Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): $18,40 \pm 0,44$ (95% CI: 17,53–19,27) (tháng).

3.3. Mối liên quan giữa nồng độ APN huyết tương, p-AMPK α và p-STAT3 ở bệnh nhân ung thư biểu mô dạ dày



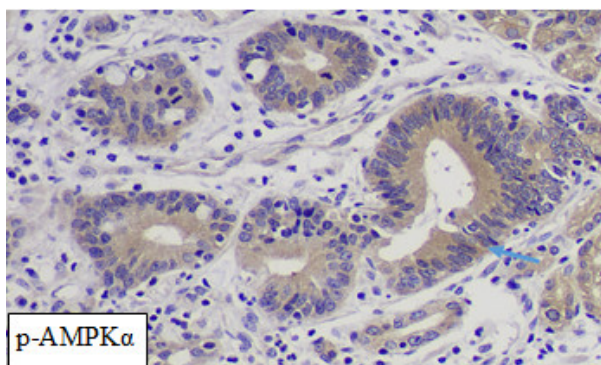
Biểu đồ 1 (A, B). So sánh nồng độ APN huyết tương theo biểu hiện âm tính/dương tính (A) và cường độ bắt màu (B) của p-AMPK α trên mô ung thư dạ dày.

Nhận xét: Kết quả cho thấy nồng độ APN huyết tương không khác biệt giữa nhóm p-AMPK α (-) và p-AMPK α (+) ($p=0,834$). Nồng độ APN cao hơn ở nhóm có cường độ bắt màu p-AMPK α yếu, có ý nghĩa thống kê ($p=0,008$) (Mann-Whitney U test).

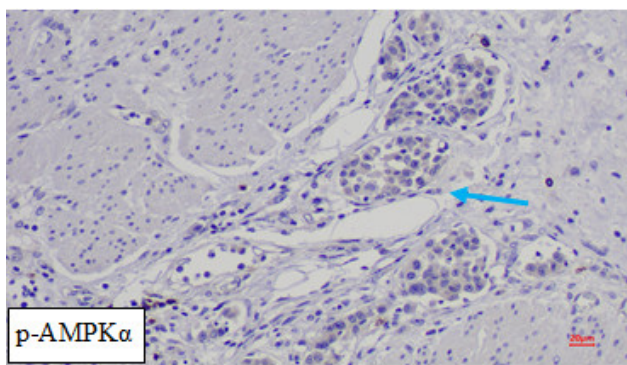


Biểu đồ 2 (A, B). Biểu đồ so sánh nồng độ APN huyết tương theo biểu hiện âm tính/dương tính (A) và cường độ bắt màu (B) của p-STAT3 trên mô ung thư dạ dày.

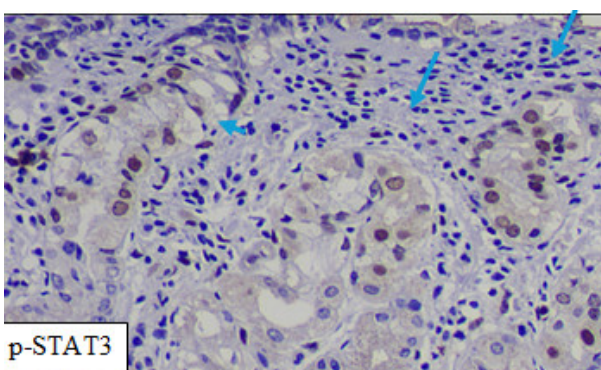
Nhận xét: Kết quả cho thấy nồng độ APN không khác biệt giữa các nhóm p-STAT3 (-) và p-STAT3 (+) cũng như nhóm có cường độ biểu hiện p-STAT3 yếu và mạnh với $p=0,359$ và $p=0,260$ ($p>0,05$) (Mann-Whitney U test).



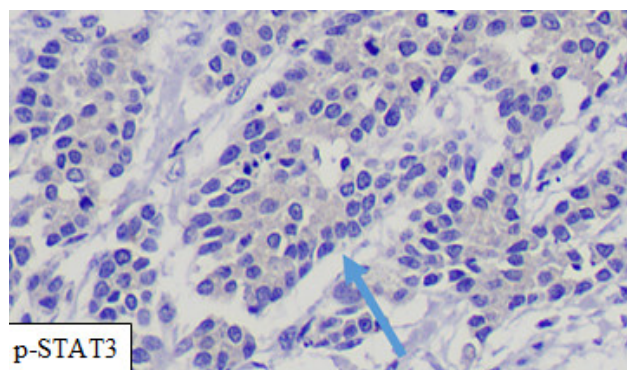
Hình 1. p-AMPKα (+) ở bào tương tế bào biểu mô tuyến dạ dày cường độ vừa (mũi tên xanh).



Hình 2. p-AMPKα (+) ở bào tương tế bào u dạ dày cường độ yếu (Mũi tên xanh).



Hình 3. p-STAT3 (+) ở bào nhân tế bào biểu mô tuyến dạ dày bình thường cường độ vừa (mũi tên xanh).



Hình 4. p-STAT3 (+) ở bào nhân các tế bào u dạ dày cường độ yếu (mũi tên xanh).

Bảng 3.3. Mô hình Cox phân tích các yếu tố tiên lượng rủi ro tử vong sau mổ đối với APN, p-AMPKα và p-STAT3 trên bệnh nhân ung thư dạ dày

Chỉ tiêu	p	HR (95% CI)
Tuổi (năm)	0,113	0,922 (0,834 - 1,019)
Giới tính (nam/nữ)	0,753	0,738 (0,112 - 4,880)
BMI (kg/m ²)	0,096	1,423 (0,939 - 2,157)
Nồng độ CA 19-9 (U/ml)	0,242	0,911 (0,779 - 1,065)
Nồng độ CA 72-4 (U/ml)	0,382	1,003 (0,996 - 1,011)
Kích thước khối u (cm)	0,003	1,350 (1,111 - 1,640)
pT (T123/4ab)	0,021	37,924 (1,726 - 833,373)
Nồng độ APN (μg/ml)	0,259	7,080 (0,237 - 211,307)
Biểu hiện p-AMPKα (-/+)	0,156	0,191 (0,019 - 1,881)
Biểu hiện p-STAT3 (-/+)	0,016	57,562 (2,100 - 1577,848)

Nhận xét: Trong mô hình này, các yếu tố tiên lượng độc lập gồm kích thước khối u, giai đoạn pT và p-STAT3, trong đó p-STAT3 là yếu tố bất lợi nổi bật nhất, làm tăng nguy cơ tử vong gần 58 lần. Nồng độ APN thể hiện là yếu tố gây tăng nguy cơ tử vong khi nồng độ tăng cao với HR = 7,080; ngược lại p-AMPKα thể hiện là yếu tố bảo vệ với HR=0,191, nhưng không đạt ý nghĩa thống kê với p>0,05.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình và phân bố giới tính giữa hai nhóm cường độ biểu hiện p-STAT3 yếu và mạnh không khác biệt có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Tương tự, chỉ số BMI trung bình của hai nhóm tương đối gần nhau, không cho thấy mối liên quan với mức độ biểu hiện p-STAT3. Các kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây vì các yếu tố nhân trắc học ít ảnh hưởng đến tình trạng hoạt hóa STAT3 trong ung thư dạ dày.

Về mối liên quan với các đặc điểm khối u dạ dày, xu hướng tăng cường độ p-STAT3 ở nhóm bệnh nhân có khối u xâm nhập bạch huyết; gợi ý vai trò của STAT3 trong quá trình tiến triển ung thư dạ dày, đặc biệt thông qua các cơ chế như thúc đẩy tăng sinh, xâm lấn mô đệm và di căn hạch. Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trước, như của Yakata và cộng sự (2007), Song và cộng sự (2014), khi đều ghi nhận p-STAT3 tăng hoạt hóa trong các

khối u có giai đoạn tiến triển và tiên lượng xấu hơn^{9, 10}. Mặc dù chưa đạt được ý nghĩa thống kê trong mẫu hiện tại, xu hướng này hàm ý giá trị sinh học của p-STAT3 như một dấu ấn tiềm năng liên quan đến tính xâm lấn và dự hậu, cần được xác nhận trong các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn.

Bên cạnh đó, nghiên cứu ghi nhận sự khác biệt về nồng độ APN huyết tương giữa các nhóm biểu hiện p-AMPKα, trong khi không quan sát thấy sự khác biệt đáng kể theo mức biểu hiện p-STAT3 trên mô ung thư dạ dày. Cụ thể, nồng độ APN trung bình ở nhóm có cường độ bắt màu p-AMPKα mạnh thấp hơn rõ so với nhóm biểu hiện yếu. Kết quả này gợi ý khả năng tồn tại sự điều hòa phức tạp của trục APN-AMPKα trong vi môi trường ung thư dạ dày, có thể chịu ảnh hưởng của các yếu tố viêm và stress oxy hóa.

Một số nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra rằng nồng độ APN cao trong ung thư dạ dày không nhất thiết phản ánh sự hoạt hóa AMPK, mà có thể liên quan đến đáp ứng viêm toàn thân và hội chứng suy mòn (cancer cachexia) ở giai đoạn tiến triển. Trong bối cảnh này, APN tăng cao được xem như một phản ứng bù trừ đối với rối loạn chuyển hóa năng lượng, giảm khối mỡ và hoạt hóa các cytokine viêm như IL-6, TNF-α, vốn có thể kích thích STAT3 và làm suy yếu trục AMPK. Do đó, nồng độ APN cao có thể phản

ánh tình trạng dị hóa nặng và mất cân bằng tín hiệu chuyển hóa, hơn là sự hoạt hóa hiệu quả của trục APN-AMPK α như trong mô hình sinh lý^{2, 4, 3, 11}. Những kết quả này cho thấy vai trò của APN trong ung thư dạ dày mang tính hai mặt, phụ thuộc vào trạng thái chuyển hóa toàn thân và đặc điểm vi môi trường khối u. Tuy nhiên, do cỡ mẫu còn hạn chế và biểu hiện mô học được đánh giá theo nhóm định tính, nghiên cứu này mới chỉ phản ánh mối liên hệ định hướng, cần được xác nhận trong các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

Đáng chú ý, trong mô hình hồi quy Cox đa biến, chỉ có p-STAT3 dương tính được xác định là yếu tố tiên lượng sống còn bất lợi độc lập, làm tăng nguy cơ tử vong sau mổ đáng kể (HR = 57,562; CI: 2,100 - 1577,848; p=0,016). Kết quả này củng cố vai trò của STAT3 như một yếu tố trung gian chủ chốt trong trục tín hiệu viêm - tăng sinh (IL-6/STAT3), kích hoạt các gene chống apoptosis như Bcl-2, Cyclin D1, qua đó thúc đẩy xâm lấn và di căn¹². Tuy nhiên, cần lưu ý rằng cỡ mẫu của nghiên cứu còn tương đối nhỏ (68 bệnh nhân), làm giảm độ mạnh thống kê và có thể khiến ước lượng hệ số nguy cơ (HR) trong hồi quy Cox có khoảng tin cậy rộng, dù mô hình đã được kiểm định về độ phù hợp và ổn định. Do vậy, các kết quả này cần được xác nhận thêm trên quần thể lớn hơn với thời gian theo dõi dài hơn để củng cố ý nghĩa tiên lượng của p-STAT3¹².

V. KẾT LUẬN

Nồng độ APN huyết tương cao hơn ở nhóm có biểu hiện p-AMPK α yếu hơn. Tăng biểu hiện của p-STAT3 là yếu tố tiên lượng xấu đối với sống còn sau mổ trên bệnh nhân ung thư dạ dày, trong khi đó APN và p-AMPK α có vai trò chưa rõ ràng, cần tiến hành ở nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn.

Xung đột lợi ích: Các tác giả khẳng định không có xung đột lợi ích đối với các nghiên cứu, tác giả, và/hoặc xuất bản bài báo.

Lời cảm ơn: Nhóm nghiên cứu xin trân trọng cảm ơn Bộ môn Trung tâm Phẫu thuật Tiêu hóa - Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y; các đồng nghiệp đã hỗ trợ nghiên cứu nhưng không đủ tiêu chuẩn đứng tên tác giả; cùng toàn thể bệnh nhân đã tham gia, góp phần hoàn thiện công trình này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fock KM (2014) *Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer*. *Aliment Pharmacol Ther* 40(3): 250-260.
2. Batista ML, Olivan M, Alcantara PSM et al (2013) *Adipose tissue-derived factors as potential biomarkers in cachectic cancer patients*. *Cytokine* 61(2): 532-539.
3. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS (2006) *Adiponectin and cancer: A systematic review*. *Br J Cancer* 94(9): 1221-1225.
4. Ming C, Orita H, Yan S et al (2023) *The role of adiponectin in gastric cancer*. *Cancer Metastasis Treat* 9: 33.
5. Hsu CC, Peng D, Cai Z et al (2022) *AMPK signaling and its targeting in cancer progression and treatment*. *Semin Cancer Biol* 85: 52-68.
6. Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Orouei S et al (2020) *STAT3 Pathway in Gastric Cancer: Signaling, Therapeutic Targeting and Future Prospects*. *Biology (Basel)* 9(6): 126.
7. Japanese Gastric Cancer Association (2021). *Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition)*. *Gastric Cancer*, 24(1): 1-21.
8. Woo S, Lee BL, Yoon J et al (2011) *Constitutive activation of signal transducers and activators of transcription 3 correlates with better prognosis, cell proliferation and hypoxia-inducible factor-1 α in human gastric cancer*. *Pathobiology* 78(6): 295-301.
9. Yakata Y, Nakayama T, Yoshizaki A et al (2007) *Expression of p-STAT3 in human gastric carcinoma: significant correlation in tumour invasion and prognosis*. *Int. J. Oncol* 30(2): 437-442.
10. Song YY, Sun LD, Liu ML et al (2014) *STAT3, p-STAT3 and HIF-1 α are associated with vasculogenic mimicry and impact on survival in gastric adenocarcinoma*. *Oncol Lett* 8(1): 431-437.
11. Zimmers TA, Fishel ML, Bonetto A (2016) *STAT3 in the systemic inflammation of cancer cachexia*. *Semin Cell Dev Biol* 54: 28-41.
12. Hu Y, Dong Z, Liu K (2024) *Unraveling the complexity of STAT3 in cancer: molecular understanding and drug discovery*. *J. Exp. Clin. Cancer Res* 43(1): 23.