

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.005

生物信息学整合机器学习算法鉴定食管鳞状细胞癌干性分子亚型

郑航, 胡滨(首都医科大学附属北京朝阳医院 北京市呼吸疾病研究所 胸外科, 北京 100020)

[摘要] **目的:**基于干性相关基因鉴定食管鳞状细胞癌(ESCC)干性相关分子亚型,并构建亚型分类器,以期预测ESCC患者治疗反应提供参考。**方法:**从StemChecker数据库获取26个干性相关基因集,对源自TCGA-ESCC及GSE53625数据库的259例ESCC样本转录组数据采用单样本基因集富集分析算法进行量化,随后通过一致性聚类法鉴定ESCC干性亚型,并系统评估了不同亚型在预后特征、肿瘤微环境、干性生物学过程及治疗反应等方面的差异。通过加权基因共表达网络分析(WGCNA)鉴定ESCC干性亚型核心基因集,并基于随机森林、XGBoost和神经网络三种机器学习算法构建并验证ESCC干性亚型分类器。**结果:**基于26个干性基因集的单样本基因集富集分析量化结果,将ESCC划分为两种干性亚型(命名为C1与C2),259例ESCC样本中,109例归为C1亚型,150例归为C2亚型,二者在细胞分子特征、免疫微环境及治疗反应方面呈现显著差异。与C1亚型相比,干性C2亚型表现为不良预后[Kaplan-Meier分析显示C2亚型总生存期显著短于C1亚型(log-rank $P = 0.028$)],更强干性特征、更高水平的M2型巨噬细胞浸润、癌症相关成纤维细胞含量及间质评分;治疗策略方面,TIDE算法预测C1亚型免疫治疗应答率为54.13%(59/109),显著高于C2亚型的24.00%(36/150)($P < 0.01$),表明C1亚型患者更可能从免疫治疗获益;而C2干性亚型患者对顺铂、吉西他滨及多西他赛的敏感性更高。WGCNA在TCGA-ESCC队列中鉴定出蓝色模块,在GSE53625队列中筛选出黑色模块,这两个核心基因模块与C2干性亚型最具相关性。整合双队列模块基因集后,最终确定7个基因作为C2干性亚型的核心基因。基于7个基因转录组数据在训练集构建了机器学习分类模型,并在独立验证集中通过混淆矩阵结果证实了相较于XGBoost和神经网络模型,建立的随机森林干性分型模型准确率达86.92%,AUC为0.91(95% CI:0.86~0.96),显著优于XGBoost($P < 0.001$)和神经网络($P < 0.01$)。**结论:**揭示了ESCC干性异质性,所构建的随机森林干性亚型分类器有助于实现ESCC患者的分子分型及个体化治疗方案的精准选择。

[关键词] 食管鳞状细胞癌;干性;分子亚型;生物信息学

[中图分类号] R735.1;R730.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2026)05-0510-11

Identification of stemness molecular subtypes in esophageal squamous cell carcinoma via integrated bioinformatics and machine learning algorithms

ZHENG Hang¹, HU Bin¹ (1. Department of Thoracic Surgery, Beijing Institute of Respiratory Medicine, Beijing Chao-Yang Hospital of Capital Medical University, Beijing 100020, China)

[Abstract] **Objective:** Esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) exhibits pronounced inter- and intra-tumoral heterogeneity, posing substantial challenges for prognostic prediction and therapeutic response evaluation. Cancer stem cells (CSCs) function as pivotal drivers underlying oncogenesis, metastasis, and therapy resistance. In this study, we aim to identify stemness-related molecular subtypes, and construct a subtype classifier to further assist in predicting ESCC patients' therapeutic response. **Methods:** Twenty-six stem-associated gene sets were retrieved from the StemChecker database. The transcriptome data of 259 ESCC samples from the TCGA-ESCC and GSE53625 databases were quantified using single-sample gene set enrichment analysis. Consensus clustering was then employed to identify stemness subtypes. Subtype-specific differences in prognosis, tumor microenvironment, stemness-related biological process, and therapeutic responses were predicted and analyzed. By applying weighted gene co-expression network analysis (WGCNA), the stemness subtype-related hub genes were identified. Subsequently, the ESCC stemness subtype classifier was constructed and evaluated using three machine learning algorithms: random forest, XGBoost, and the neural network. **Results:** Based on the single-sample gene set enrichment analysis (ssGSEA) of 26 stemness gene sets, two stemness subtypes (named C1 and C2) were determined, each exhibiting distinct stem-related molecular, immunological and therapeutic characteristics. C2 subtype exhibited adverse prognosis, stronger stemness, higher levels of M2 macrophages and cancer-associated fibroblasts, as well as higher stromal scores. In terms of therapeutic options, immunotherapy might be more appropriate for C1 ESCC patients, while cisplatin, gemcitabine

[基金项目] 北京市临床重点专科建设项目;北京朝阳医院金种子科研基金项目(CYJZ202307)

[作者简介] 郑航,男,博士,住院医师

[通信作者] 胡滨(扫码获取作者通信方式)



and docetaxel might be more suitable for C2 ESCC patients. WGCNA identified the blue module in TCGA-ESCC cohort and the black module in GSE53625 cohort as hub gene modules most relevant to the stemness C2 subtype. By integrating the gene sets screened from these two modules, a total of 7 genes were obtained as the final hub genes of the stemness C2 subtype. From the results of the confusion matrix, the validity of the model for predicting stemness subtype using the 7-gene transcriptome data and the machine learning model proposed in this study was proven. The random forest-based stemness classification model achieved higher accuracy, precision and AUC values compared with XGBoost and neural network model. **Conclusion:** This study delineates valuable perspectives on ESCC stemness heterogeneity, and the developed random forest-based stemness subtype classifier could aid in molecular stratification and personalized therapeutic regimen selection for ESCC patients.

[Key words] esophageal squamous cell carcinoma (ESCC); stemness; molecular subtypes; bioinformatics

[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(5): 510-520. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.05.005]

目前,全球食管癌发病率在所有恶性肿瘤中居第七位,死亡率位列第六位^[1]。在组织学上,食管癌分为食管鳞状细胞癌(esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)和食管腺癌(esophageal adenocarcinoma, EAC),其中ESCC为亚洲国家最常见的组织学类型,约占95%;而EAC则多见于西方国家^[2]。约75%的食管癌患者在初次诊断时已进展至局部晚期阶段,新辅助放化疗联合根治性手术切除是可切除局部晚期食管癌的标准治疗模式;然而,晚期食管癌患者对现有药物治疗的敏感性显著不足,其5年生存率仅维持在15%~20%^[3-4]。

ESCC预后不良的核心因素包括诊断不及时、转移扩散、高复发率以及肿瘤发生发展机制的认知局限。近年研究^[5]表明,实体瘤中普遍存在的肿瘤干细胞(cancer stem cell, CSC)是驱动肿瘤恶性表型的关键亚群。CSC能自我更新和维持干性状态,与肿瘤侵袭转移、治疗耐药及复发密切相关,其异常调控的分子网络已成为食管癌精准治疗的潜在靶点。另外,肿瘤存在显著的异质性,其细胞表型多样,同一病灶内不同亚群细胞对治疗反应存在显著差异,加剧了治疗的耐药性。因此,针对CSC相关特征的系统性分析,有望为ESCC提供精准分子分型策略,并深度解析肿瘤免疫微环境的异质性特征,为开发靶向CSC并重塑免疫应答的联合治疗策略提供理论依据,最终提升ESCC患者的临床诊疗获益。

基于26个干性基因集,本研究采用单样本基因集富集分析(single-sample gene set enrichment analysis, ssGSEA)算法,系统刻画了ESCC干性景观,并通过无监督聚类分析将其划分为两种干性分子亚型;采用联合加权基因共表达网络分析(weighted gene co-expression network analysis, WGCNA)筛选出干性亚型核心调控基因,并基于干性调控基因,通过机器学习算法构建了随机森林等3种分类器,为临床患者预后及免疫治疗反应评估提供量化工具。

1 材料与方法

1.1 数据下载及预处理

从TCGA-ESCC和GSE53625两个队列中共获取259个ESCC样本RNA测序数据,并附有相应的临床和生存注释。从UCSC-XENA数据库(<https://gdc.xenahubs.net>)下载每千碱基转录本每百万比对片段数(fragments per kilobase of transcript per million mapped reads, FPKM)标准化的TCGA-ESCC数据^[6],从中筛选出80例ESCC样本并转化为每百万转录本(transcripts per million, TPM)标准化数值;此外,从GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)获取包含179例ESCC样本的GSE53625数据集^[7]。采用“sva”R软件包中的ComBat函数对上述高通量数据进行批效应校正^[8]。

1.2 基于干性特征基因集的ESCC无监督聚类分型

26个干性特征基因集提取自目前已发表的最全面的干性特征基因集数据库StemChecker(<http://stemchecker.sysbiolab.eu/>)^[9]。参考既往文献^[10-11],干性相关的生物过程(Gene Ontology-Biological Process, GO-BP)基因集下载自MSigDB数据库(<https://www.gsea-msigdb.org/gsea/msigdb>)。使用“基因集变异分析(gene set variation analysis, GSVA)”R软件包^[12],采用ssGSEA方法,对每个ESCC样本在26个干性基因集的富集分数进行定量评估。基于每例ESCC样本的量化富集分数,使用“ConsensusClusterPlus”R软件包对ESCC干性富集数据集进行一致性聚类分析;采用基于欧几里得距离的K均值(K-means)聚类算法(distance = "euclidean", clusterAlg = "km"),并重复迭代1 000次(reps = 1 000)以确保结果稳健性。通过累积分布函数曲线确定最优聚类数目,并选取稳定的聚类结果^[13]。

1.3 ESCC干性亚型相关通路分析

采用GSVA^[12]和基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)^[14]评估ESCC干性亚型之间的通路活性。基于MSigDB数据库中GO-BP基因集计算GSVA评分,并通过Wilcoxon秩和检验比较

两亚型间的通路活性差异;使用 Hallmark 基因集进行 GSEA 分析,并生成富集图。

1.4 肿瘤免疫与基质细胞微环境分析

CIBERSORT 反卷积算法可基于样本组织的标准化基因表达谱,稳健量化 22 种免疫细胞的相对丰度。本研究采用“CIBERSORT”R 语言脚本,基于 LM22 白细胞基因特征矩阵,通过 1 000 次置换运算,对各 ESCC 样本的肿瘤微环境免疫细胞组分进行定量分析^[15]。借助“ESTIMATE”R 软件包,采用 ESTIMATE 算法计算 ESCC 样本的基质细胞评分、免疫细胞评分及肿瘤纯度评分,上述评分可反映样本中免疫细胞与基质细胞的浸润水平^[16]。此外,为计算肿瘤样本中肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)的相对丰度,本研究采用了 EPIC 和 MCPcounter 算法对 ESCC 肿瘤组织中 CAF 的浸润程度进行量化分析。EPIC 算法基于表达谱数据,通过反卷积模型推断细胞亚群比例^[17];而 MCPcounter 算法则通过线性模型,利用特异性基因特征矩阵对免疫及基质细胞的绝对丰度进行量化^[18]。在此基础上,进一步对比不同 ESCC 干性亚型肿瘤微环境差异。

1.5 免疫治疗应答预测

肿瘤免疫功能障碍与排斥(tumor immune dysfunction and exclusion, TIDE)算法基于肿瘤免疫逃逸的两种主要机制计算肿瘤免疫功能障碍和排斥水平,从而预测免疫治疗疗效。肿瘤通过增加细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)浸润诱导肿瘤组织 T 细胞功能失调,以及通过降低 CTL 水平抑制 T 细胞浸润。本研究基于 ESCC 队列的标准化基因表达数据,采用 TIDE 算法在线平台评估 ESCC 患者免疫治疗反应^[19]。本研究通过 SubMap 算法评估 ESCC 患者接受抗 PD-1 和抗 CTLA-4 治疗的潜在获益^[20]。同时分析免疫检查点基因在 ESCC 干性亚型中的表达,以探索 ESCC 不同干性亚型患者免疫治疗的潜在靶点。此外,借助 GDSC 数据库(<https://www.cancerrxgene.org/>)中的化学治疗药物敏感性和基因表达谱数据,应用“pRRophetic”R 软件包来预测 ESCC 患者对化疗药物的敏感性,并通过 Wilcoxon 检验比较两干性亚型 ESCC 患者之间的药物敏感性差异^[21]。

1.6 权重基因共表达网络分析(WGCNA)

为识别与 ESCC 干性亚型相关的基因,本研究采用“WGCNA”R 软件包进行 WGCNA 分析^[22]。通过计算基因皮尔逊(Pearson)相关系数,依据无标度拓扑拟合指数 $R^2 > 0.9$ 和平均连通性曲线选择合适的软阈值“ β ”,使得构建的基因共表达网络符合无标度网络标准。随后,利用一步法构建基因表达网络,将邻

接矩阵(adjacency matrix)转换为拓扑重叠矩阵(topological overlap matrix, TOM)及相异矩阵(1-TOM),运用层次聚类法绘制层次聚类树,从而将高度互联的基因聚类为不同基因模块。计算基因模块的特征值(module eigengene, ME),即模块内基因第一主成分,分析模块特征向量与临床信息的 Pearson 相关性,从而确定与 ESCC 干性亚型强相关的基因集模块。特定模块枢纽基因的筛选参数设定为基因显著性(gene significance, GS) > 0.4 且基因与模块的相关性(module membership, MM) > 0.8 。

1.7 基于机器学习的 ESCC 干性亚型分类器

本研究基于 Jupyter Notebook 平台,使用 Python 3.12 环境实现 ESCC 干性亚型分类器模型构建。通过生物信息学分析筛选出的干性亚型核心基因作为分类特征,基于机器学习模型构建采用 Python 语言中 scikit-learn (sklearn) 框架实现随机森林(RandomForestClassifier) 和神经网络(MLPClassifier)分类器,以及 XGBoost 库实现梯度提升算法(XGBClassifier),按 1:1 比例将 ESCC 总数据集抽样划分为训练集和测试集,通过网格搜索(GridSearchCV) 结合 5 折分层交叉验证(StratifiedKFold)优化超参数开发 ESCC 干性亚型分类模型。通过 sklearn.metrics 库中的混淆矩阵(confusion matrix)计算准确率(accuracy)、敏感性(sensitivity)、特异度(specificity)和曲线下面积(area under the curve, AUC)等,对模型分类性能进行系统评价,并通过 R 语言软件可视化分析。

1.8 统计学处理

本研究的统计分析均通过 R 语言软件(4.3.0 版本)完成,所使用的相关 R 包来源于 Bioconductor 与 CRAN 数据库。组间差异比较采用 Wilcoxon 秩和检验,组间率的比较采用卡方检验,相关性分析则选用 Pearson 相关性检验。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基于干性相关基因集的 ESCC 无监督聚类分型

本研究流程图如图 1 所示。在合并 TCGA-ESCC 及 GSE53625 队列并去除批次效应后,采用 ssGSEA 算法计算 26 个干性基因集富集分数,并基于 26 个干性相关基因集富集分数对 ESCC 患者进行聚类分型分析,将该队列分为两个亚型:109 例 ESCC 患者为干性亚型 1(C1),150 例 ESCC 患者为干性亚型 2(C2)(图 2A)。

为探究两亚组间干性特性差异,本研究绘制热图对于干性基因集富集程度进行可视化分析。通过热

图可视化结果如图2B显示,绝大多数干性基因集在C2中呈现显著富集,表明C2的ESCC患者具有更强的干性特性。Kaplan-Meier生存曲线分析表明,C2患者的预后显著差于C1的ESCC患者(log-rank

$P = 0.028$,图2C)。此外,对两组ESCC患者的临床病理特征分析表明,C2与更晚的TNM分期及较低的分化程度显著相关;而两干性亚组在性别与年龄上则无统计学差异(图2D)。

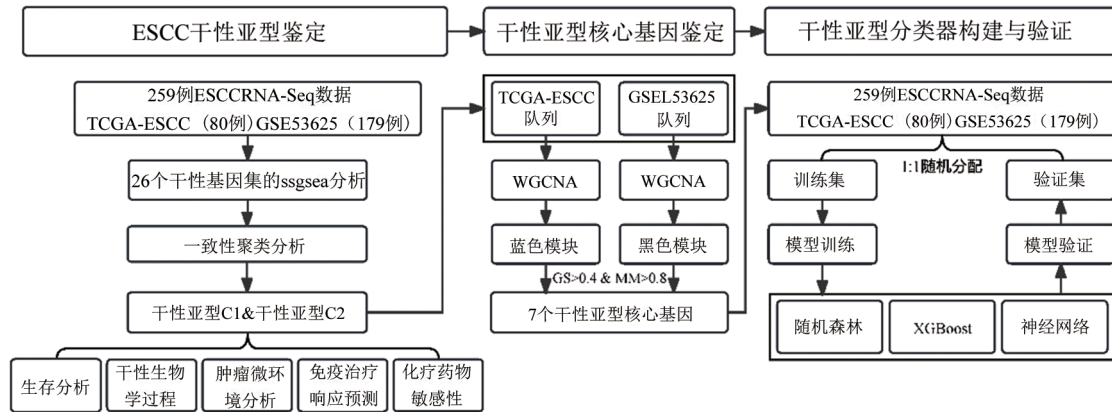
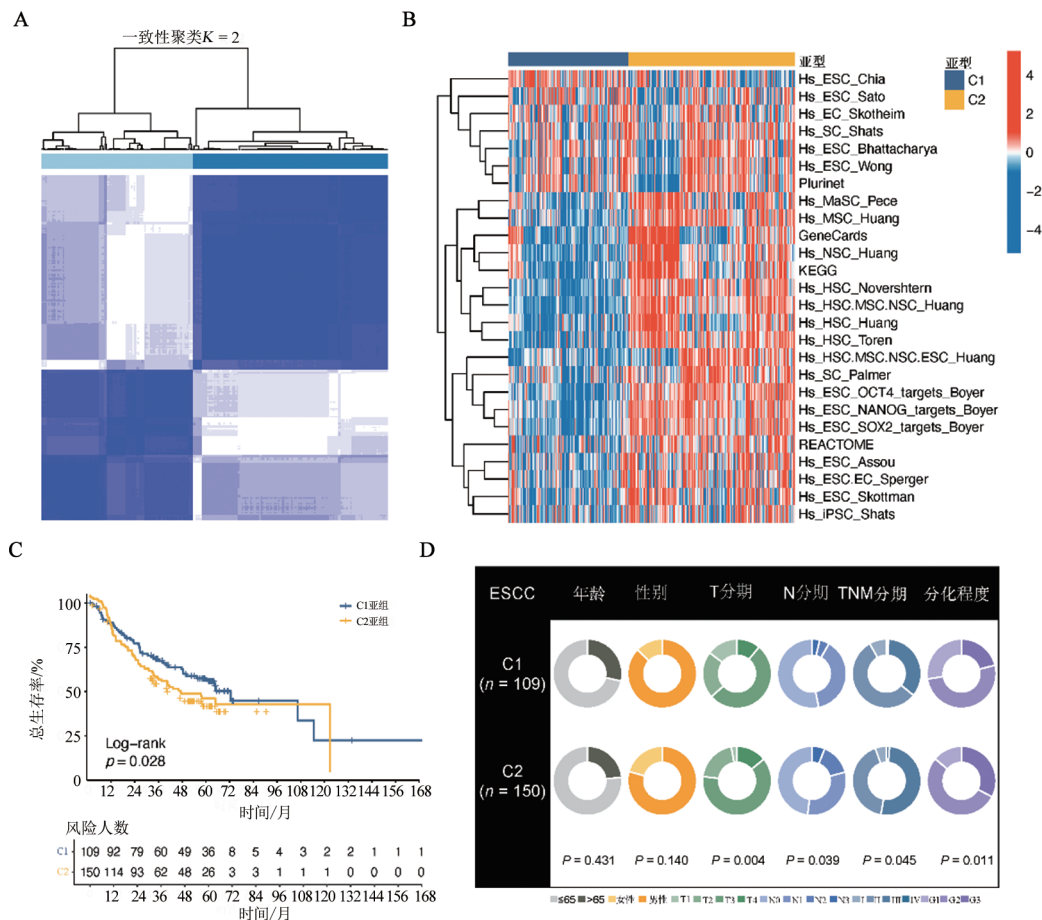


图1 基于干性相关基因集的ESCC无监督聚类分型流程图



A:TCGA及GEO食管鳞癌队列的共识聚类图($K = 2$);B:26个干性基因集ssGSEA评分的聚类热图;C:2个食管鳞癌干性亚型患者的Kaplan-Meier生存曲线分析;D:食管鳞癌干性亚型间的临床病理特征比较。

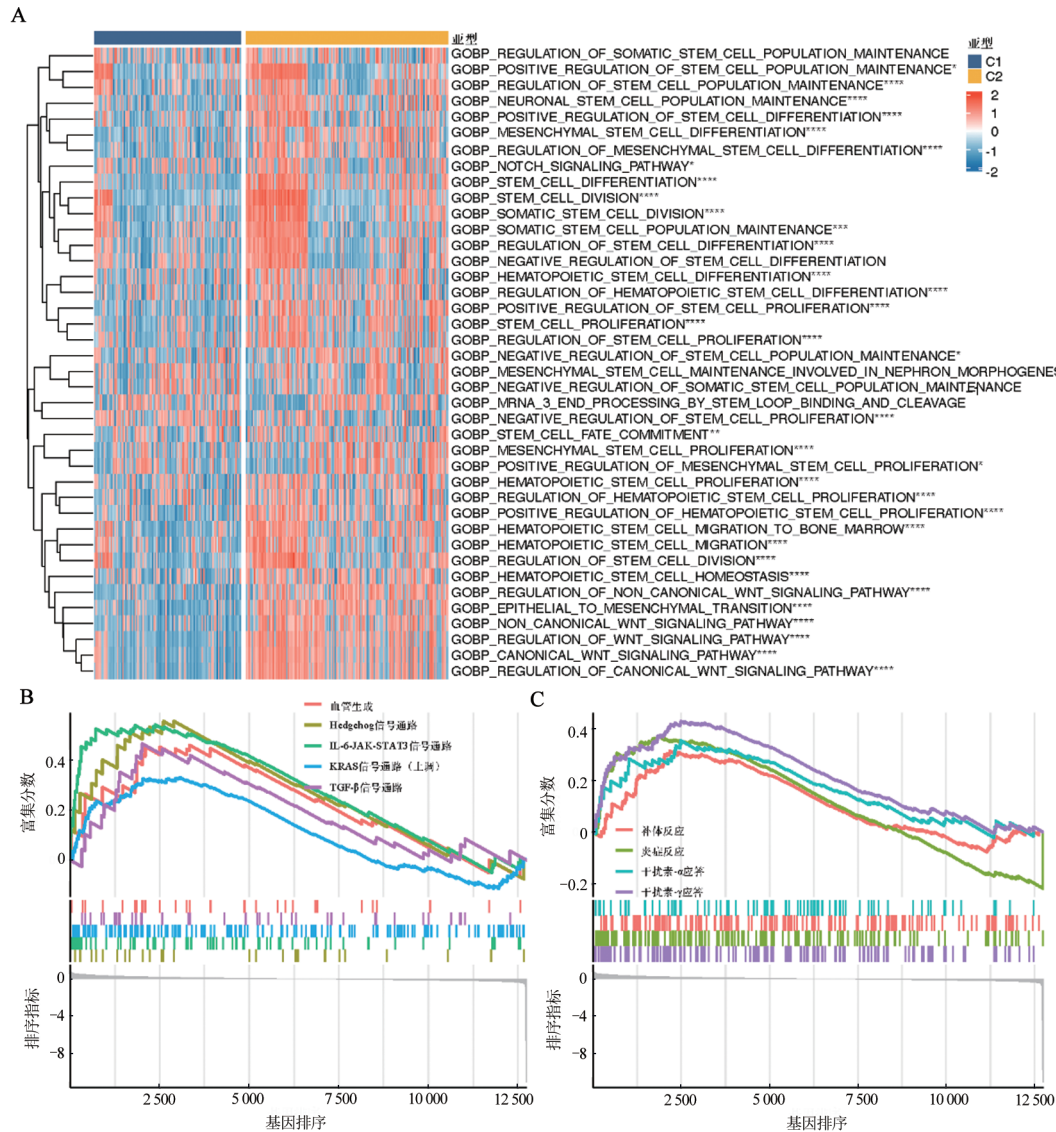
图2 基于干性特征基因的食管鳞癌干性亚型鉴定

以干性相关基因集进行聚类,本研究进一步验证不同ESCC干性亚型在干性特征方面的差异。基于ESCC总体队列,采用GSVA算法计算40条干性相关生物学

进程(GO-BP)基因集进行评分,结果显示两种亚型的干性特征分布具有显著差异:C2较C1显著富集“干性正向调控”相关通路,提示其干性潜力更高(图3A)。

GSEA 基因集富集分析结果显示,C2在多个促进干性及免疫抑制的Hallmark 基因集中呈现显著富集,主要包括血管生成(angiogenesis)、Hedgehog 通路、IL-6-JAK-STAT3 通路、KRAS 和 TGF-β 通路(图3B);而C1则在

炎症相关通路基因集显著富集,包括干扰素 γ/α 反应(interferon gamma/alpha response) 通路、炎症反应(inflammatory response) 通路、补体(complement) 通路等基因集(图3C)。



A: 干性相关生物学过程基因集与食管鳞癌干性亚型相关性热图。采用 Wilcoxon 秩和检验, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$, **** $P < 0.0001$; B: C2 群体中富集的 hallmark 通路基因集; C: C1 群体中富集的 hallmark 通路基因集。

图3 富集分析揭示了食管鳞癌干性亚组间的生物学通路差异

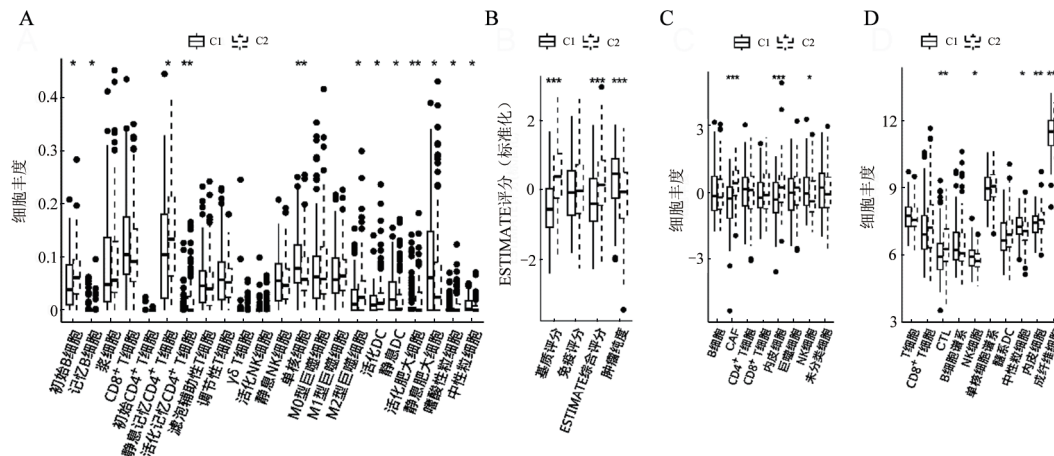
2.2 ESCC 干性分型与肿瘤微环境的异质性分析

采用 CIBERSORT、ESTIMATE、EPIC 和 MCPcounter 算法对 ESCC 样本免疫微环境进行评估。结果显示,与 C1 相比,C2 呈现特定免疫浸润特征,表现为 C2 初始 B 细胞、静息态记忆 CD4⁺ T 细胞、M2 型巨噬细胞、静息态树突状细胞及静息态肥大细胞的浸润水平显著高于 C1;而 C1 中单核细胞及活化态树突状细胞的浸润程度则显著高于 C2(图4A)。

ESTIMATE 分析显示,与 C1 相比,C2 患者的基质评分及 ESTIMATE 综合评分均显著升高(均

$P < 0.05$),而免疫评分则在两干性亚组中差异无统计学意义($P > 0.05$,图4B)。

本研究进一步采用 EPIC 和 MCPcounter 算法计算 ESCC 样本中免疫细胞及 CAF 含量。EPIC 结果显示,C2 患者肿瘤组织具有较高的内皮细胞及 CAF,而 C1 患者肿瘤组织具有较高的 NK 细胞水平(图4C)。在 MCPcounter 算法结果中,C2 患者具有较高的细胞毒性淋巴细胞及内皮细胞水平,同时 CAF 含量也更为丰富;而相比之下,C1 患者肿瘤组织仍表现出较高的 NK 细胞浸润水平(图4D)。



A: CIBERSORT 算法评估免疫及基质细胞的浸润水平; B: ESTIMATE 算法评估免疫及基质细胞的浸润水平; C: EPIC 算法评估免疫及基质细胞的浸润水平; D: MCP counter 算法评估免疫及基质细胞的浸润水平, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图4 免疫及基质细胞浸润水平在食管鳞癌两干性亚型间的差异

2.3 ESCC 干性分型与免疫治疗反应和化学药物敏感性分析

本研究采用 TIDE 算法对 ESCC 队列的免疫治疗反应进行分析。统计学分析(图 5A)显示, TIDE 算法预测 C1 患者对免疫治疗有反应的比率 (59/109, 54.13%) 显著高于 C2 (36/150, 24.00%) ($\chi^2 = 23.39$, $P < 0.01$); 同时, C1 患者的 TIDE 评分 ($W = 4\ 334$, $P < 0.01$)、T 细胞排斥评分 ($W = 3\ 372$, $P < 0.01$) 均显著低于 C2 患者, 而细胞毒性 T 淋巴细胞功能失调评分 ($W = 10\ 207$, $P < 0.01$) 则在 C1 患者中较高, 表明 C1 患者更可能从免疫治疗中获益。TIDE 算法同时报告了限制 T 细胞向肿瘤浸润的细胞类型, 与肿瘤微环境分布的观察结果一致, C1 患者 CAF ($W = 3\ 057$, $P < 0.01$) 及 M2 型肿瘤相关巨噬细胞 ($W = 6\ 915.5$, $P = 0.034$) 均显著低于 C2 患者(图 5B)。

此外, 通过对基因表达谱进行跨队列比对的 SubMap 分析结果显示 C1 可能更易从抗 CTLA-4 抑制剂中获益(图 5C, Bonferroni 校正后 $P = 0.012$)。箱线图展示了两 ESCC 干性亚组之间 22 个免疫检查点的表达(图 5D)。其中, BTLA、CD80、PDCD1LG2、SIRP α 和 TNFSF18 在 C2 中显著高表达; 而 CTLA-4、PDCD1 和 TNFSF9 在 C1 中显著高表达。

铂类、多西他赛及吉西他滨已被批准用于治疗 ESCC^[23], 通过测定 IC₅₀ 来评估两个干性亚组对化疗药物的反应。本研究结果显示, C2 患者对顺铂 (cisplatin)、吉西他滨 (gemcitabine) 及多西他赛 (docetaxel) 较敏感(图 5E)。

2.4 权重基因共表达网络分析探索 ESCC 干性分型核心基因集

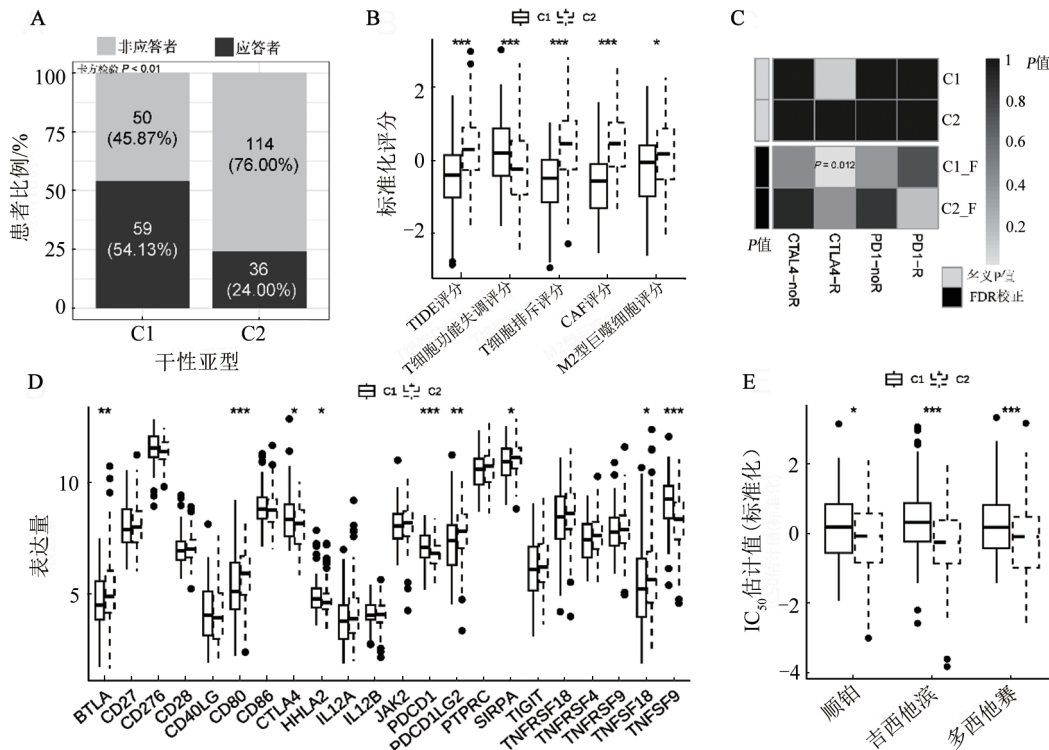
为了探索 ESCC 干性 C2 亚型的核心基因集, 本研究分别在 TCGA-ESCC 及 GSE53625 队列中进一步

采用 WGCNA 方法筛选干性亚型的特征基因。首先, 在 GSE53625 队列中, 最优软阈值参数 β 设为 12 以构建无尺度网络(无标度拓扑拟合指数 $R^2 = 0.88$), 将模块最小基因数 (minClusterSize) 设置为 30, 基于拓扑重叠矩阵及基因相异矩阵, 使用 cutreeDynamic 函数将共表达模式基因剪切划分为 14 个基因模块 (module); 随后, 将样本干性分型作为临床特征导入, 使用 moduleEigengenes 函数计算各基因模块的第一主成分 (ME), 并与干性亚型信息做 Pearson 相关性分析及通过 labeledHeatmap 函数绘制模块-表型热图。结果如图 6A 所示, 在 14 个基因模块中, 黑色模块与 C2 干性亚型呈最强正相关 ($r = 0.53$, $P < 0.01$), 因此, 该黑色模块被确定为 GSE53625 队列干性亚型核心基因模块。

同样, 在 TCGA-ESCC 队列中, 最优软阈值参数 β 同样设为 12 以构建无尺度网络 ($R^2 = 0.98$), 层次聚类树显示具有相似表达模式的基因被划分为 10 个基因模块 (module), 在 10 个基因模块中, 蓝色模块与 C2 干性亚型呈最强正相关 ($r = 0.63$, $P < 0.01$, 图 6B), 因此, 蓝色模块被确定为 TCGA-ESCC 队列 C2 干性亚型核心基因模块。

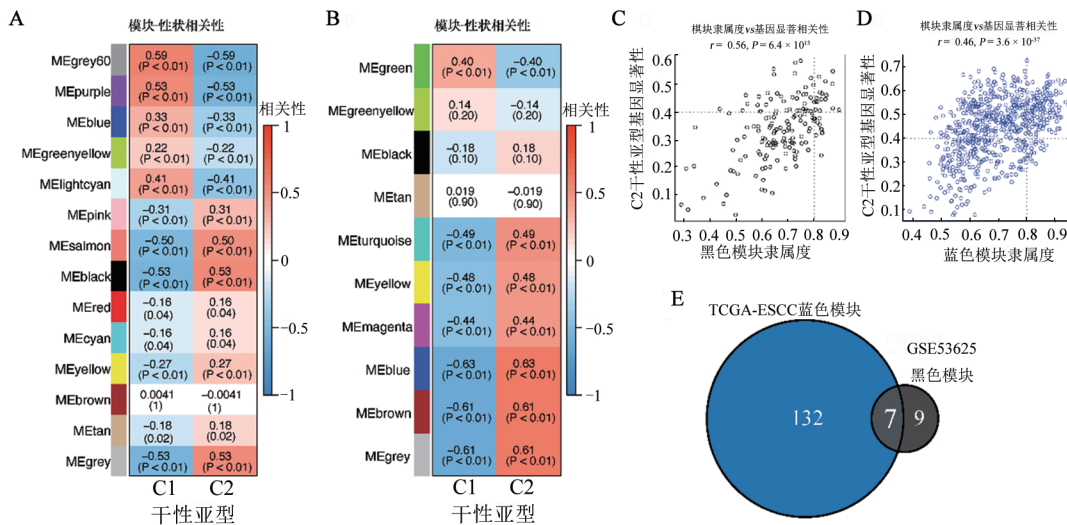
本研究进一步计算了黑色模块和蓝色模块基因表达量与第一主成分的相关性 (MM) 及与干性 C2 亚组表型的 GS。如图 6C~D 所示, 黑色模块 ($r = 0.56$, $P < 0.01$, 图 6C) 和蓝色模块 ($r = 0.46$, $P < 0.01$, 图 6D) MM 和 C2 干性亚型 GS 呈正相关性; 以 $MM > 0.8$ 、 $GS > 0.4$ 为标准, 共筛选出 139 个蓝色模块核心基因及 16 个黑色模块核心基因。

将两组基因取交集后, 共获得 7 个交集基因, 将其定义为 C2 干性亚型核心基因(图 6E): COLEC12、HMCN1、NEXN、MSRB3、HEPH、TAGLN 和 CLIP3。



A: TIDE 算法预测的免疫治疗应答者与无应答者分布; B: 两干性亚组之间的 TIDE、T 细胞功能障碍和排斥评分, CAF 及 M2 巨噬细胞浸润差异的箱线图; C: 两个干性亚组对抗 PD-1 和抗 CTLA-4 抑制剂的反应; D: 免疫检查点相关基因在食管鳞癌干性亚组之间的表达差异; E: 两干性亚组对顺铂、吉西他滨及多西他赛敏感性的箱线图。* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图5 食管鳞癌两种干性亚型的治疗反应分析



A: GSE53625 队列模块第一主成分与干性亚型性状相关性热图; B: TCGA-ESCC 队列模块第一主成分与干性亚型性状相关性热图; C: GSE53625 队列中黑色模块基因主成分相关性干性 C2 亚组表型的相关性分析; D: TCGA-ESCC 队列中蓝色模块基因主成分相关性干性 C2 亚组表型的相关性分析; E: 韦恩图显示 GSE53625 队列中黑色模块和 TCGA-ESCC 队列中蓝色模块核心基因的交集。

图6 WGCNA 鉴定 ESCC 干性 C2 亚型核心基因模块

2.5 ESCC 干性亚型分类器构建与评估

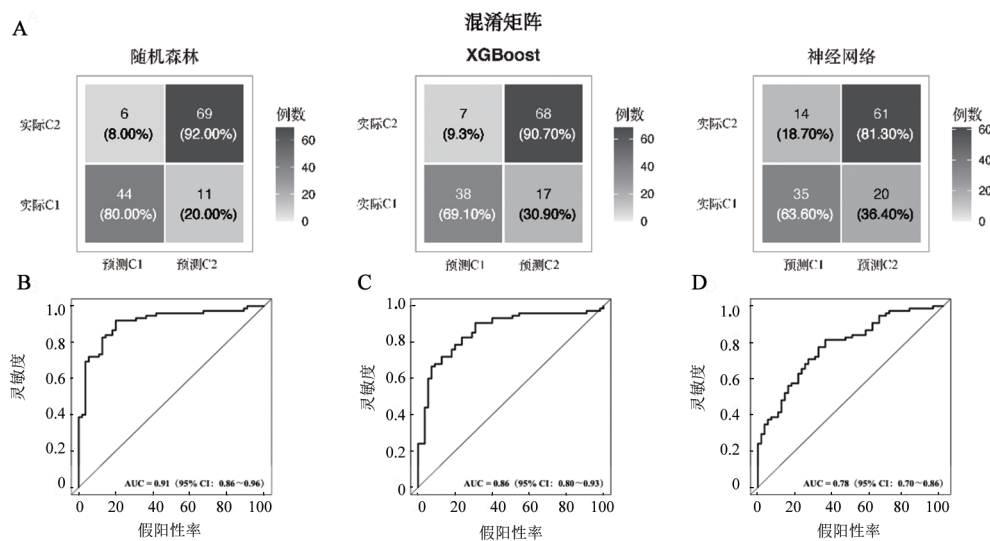
基于已获得的聚类及 WGCNA 分析结果, 筛选出 7 个核心基因作为分类特征, 采用 Python 平台构建 ESCC 干性亚型分类器。通过分层抽样策略按 1:1 比例划分训练集和独立验证集, 训练并评估了随机森

林、XGBoost 和神经网络 3 种分类器。使用混淆矩阵来评估测试集的预测性能, 结果如图 7A 所示, 随机森林模型在测试集上表现最优, 准确率达 86.92%; 混淆矩阵分析表明该模型对 C2 的识别敏感度为 92%, 对 C2 识别的特异度为 80%, 其 ROC 曲线如图 7B 所示,

随机森林模型 AUC 达 0.91 (95% CI: 0.86~0.96)。在 XGBoost 和神经网络模型混淆矩阵分析中, XGBoost 分类器的总体预测准确率为 81.54%, 灵敏度为 90.67%, 特异度为 69.09%, AUC 值为 0.86 (95% CI: 0.80~0.93, 图 7C)。神经网络分类器的总体预测准确率为 73.85%, 灵敏度为 81.33%, 特异度为 63.64%,

AUC 值仅为 0.78 (95% CI: 0.70~0.86, 图 7D)。

使用 bootstrap 法对 3 个模型的 AUC 值进行对比, 随机森林模型的分效能显著高于 XGBoost ($P < 0.01$) 和神经网络 ($P < 0.01$) 模型, XGBoost 模型效能显著高于神经网络模型 ($P = 0.02$)。



A: 独立验证集干性亚型随机森林、XGBoost 和神经网络分类器混淆矩阵热图; B: 独立验证集干性亚型随机森林的 ROC 曲线; C: 独立验证集干性亚型 XGBoost 的 ROC 曲线; D: 独立验证集干性亚型神经网络分类器的 ROC 曲线。

图 7 食管鳞癌干性亚型分类器构建与性能评估

3 讨论

目前, 新辅助放化疗联合手术是局部晚期食管鳞癌的标准治疗方案; 但临床数据^[24-25]显示, 约半数患者术后仍会出现疾病进展, 多表现为远处转移, 预后仍然较差。CSC 在 ESCC 肿瘤发生、复发、转移、耐药及免疫逃逸过程中均发挥关键作用, 其介导的 ESCC 高度异质性显著降低了患者的生存率^[26]。因此, 亟需基于肿瘤干性调控网络和异质性演化规律, 探索 ESCC 异质性并将其特性用于临床诊治, 进一步提高 ESCC 患者的临床获益。然而, 当前对 ESCC 干性调控网络与 ESCC 免疫微环境及免疫治疗敏感性之间潜在关联的科学研究仍相对缺乏, 这在一定程度上限制了对 ESCC 亚型特异性免疫逃逸机制的理解, 也制约了个性化免疫治疗策略的开发。本研究通过整合两个大型 ESCC 基因表达数据与临床信息队列, 证实基于干性相关基因可实现对 ESCC 患者的精准干性分型, 并揭示了干性特征与免疫微环境异质性的内在关联, 为通过干性亚型指导临床免疫治疗方案的个体化选择提供了理论依据。此外, 本研究开发并验证了基于随机森林算法的 ESCC 干性亚

型分类器。该分类器通过整合核心干性基因的表达模式, 在训练集与独立验证集中均表现出稳定的分型效能, 这一工具的建立为临床实践中快速识别干性亚型、预判免疫治疗获益人群提供了可靠的量化手段, 对临床决策具有参考价值。

在本研究中, ESCC 患者可根据干性特征分为两种亚型。C2 患者的肿瘤微环境在免疫细胞浸润与基质构成上均呈现出与 C1 显著不同的特征。具体而言, 该亚型以 M2 型巨噬细胞和 CAF 的富集为主要特征, 且基质评分显著升高。作为肿瘤微环境中丰度最高的基质细胞群体, CAF 在活化状态下可分泌纤连蛋白、胶原蛋白等细胞外基质成分, 通过重塑基质结构形成致密的物理屏障。这种屏障效应不仅在空间上阻碍效应 T 细胞向肿瘤核心区域的浸润, 更通过改变局部微环境的机械特性与生化信号, 诱导肿瘤组织内形成免疫效应细胞严重匮乏、免疫抑制因子富集的免疫“荒漠”样表型; 此外, CAF 可将单核细胞募集到肿瘤中并诱导其极化为 M2 巨噬细胞^[27-28]。本研究表征了不同干性群体的免疫景观, 发现 C2 患者对应于免疫“荒漠”表型, 该免疫抑制性微环境特征则直接影响了 C2 患者对免疫治疗的反应。经 TIDE 算法预测显示, 该亚型患者的免疫治疗理论有效率

显著低于 C1, SubMap 分析进一步支持了 C1 患者可能对抗 CTLA-4 抑制剂反应良好的观点。在 C1 中, 本研究观察到 CTLA-4、PD-1 和共刺激分子 TNFSF9 的高表达, 同时其细胞毒性 T 淋巴细胞功能失调评分亦显著增高, 提示其 TME 中存在大量活化但功能被抑制的 T 淋巴细胞, 而这种 TME 状态恰是免疫检查点抑制剂发挥作用较为理想的场景; TNFSF9 主要在抗原呈递细胞中表达, 可通过激活 T 细胞上的 4-1BB 受体发挥共刺激分子作用^[29]。而 C2 则高表达一组非经典的免疫调节分子, 如 BTLA、CD80、PDCD1LG2 和 SIRP α 等, 它们共同组成的复杂免疫抑制网络, 导致其具有更强的免疫逃逸能力和原发性免疫抑制剂耐药。GSEA 结果显示, C2 在血管生成、Hedgehog、IL-6-JAK-STAT3、KRAS 及 TGF- β 通路显著富集, 这些通路不仅直接促进肿瘤增殖与干性维持, 亦能协助招募抑制性免疫细胞并通过上皮-间质相互作用最终导致 CAF 形成, 进而促进 T 细胞排斥和免疫抑制性肿瘤微环境建立, 并在上皮细胞恶性转化中发挥关键作用^[30-33]。这一结果与 C2 免疫抑制细胞富集、基质屏障增强的表型特征相互印证, 提示由肿瘤干性亚型差异驱动的微环境异质性可能是导致 ESCC 患者免疫治疗疗效分化的关键内在机制之一。在 ESCC 中, CAF 分泌的 IL-6 已被证实是 TME 中的关键介质, 通过旁分泌机制连接 CAF 和肿瘤细胞之间的通讯, 增强食管癌干性^[34]。M2 型巨噬细胞、CAF 与 CSC 作为驱动肿瘤进展与转移的核心细胞群体, 已有研究^[35]证明外泌体介导的肿瘤微环境内细胞间交互作用 (crosstalk) 是肿瘤发生发展的关键环节, CSC 分泌的 TGF- β 可通过 STAT3 信号通路诱导 CAF 活化与 M2 型巨噬细胞极化。本研究结果显示, C1 亚型免疫活性更高, 这一特征提示该亚型患者接受免疫治疗时更可能获得理想反应, 而化疗药物 IC₅₀ 预测结果提示, C2 患者对顺铂 (cisplatin)、吉西他滨 (gemcitabine) 及多西他赛 (docetaxel) 较敏感。ESCC 干性亚型与肿瘤复杂免疫景观之间的内在关联, 为临床实践提供了理论框架: 一方面, 通过解析不同干性亚型的免疫特征, 可辅助临床医生更精准地筛选免疫治疗潜在获益人群; 另一方面, 干性表型与免疫状态的协同分析, 能进一步优化预后评估体系, 提升对 ESCC 患者生存结局的预判准确性。综上, ESCC 干性亚型有望成为指导 ESCC 个体化治疗决策的参考指标。

本研究使用权重基因共表达网络分析, 联合鉴定了 7 个 ESCC 干性亚型相关核心基因 (COLEC12、HMCN1、NEXN、MSRB3、HEPH、TAGLN 和 CLIP3)。随后基于随机森林、XGBoost 和神经网络模型机器学习

模型分析上述干性核心基因在 ESCC 干性亚型分类中的应用, 并对其性能进行比较。研究结果表明, 随机森林模型在关键性能指标上均优于 XGBoost 和神经网络模型, 其在独立测试样本中实现了最高的 AUC, 且具有较高的真阳性率 (92%) 和真阴性率 (20%), 表明这些干性标志物对 ESCC 干性分组具有区分能力, 这些发现验证了核心基因的生物标志物价值, 并为临床分型诊断提供了机器学习模型。

构建干性亚型分类模型的 7 个基因中, 本研究团队前期结直肠癌的研究^[36]发现 COLEC12 高表达可增强结直肠癌干性特征, 且与患者不良预后显著相关, 同时, 亦有文献^[37]报道 COLEC12 可作为结直肠癌 CAF 的新型标志物; 此外, COLEC12 可促进胃癌细胞增殖、迁移和侵袭, 与胃癌患者较差的无进展生存期和总生存期相关^[38], 提示其在消化道肿瘤干性调控中可能发挥作用。HMCN1 主要由基质细胞产生^[39], 其可通过调节 CAF 促进卵巢癌侵袭^[40], 并与乳腺癌及肾透明细胞癌患者的不良预后显著相关^[41-42]。NEXN 为直肠癌的潜在线粒体自噬相关预后生物标志物^[43]。CLIP3、MSRB3 高表达与胃癌患者腹膜转移、肿瘤复发以及不良预后显著相关^[44-46], 而同样在胃癌中, HEPH 可被 CAF 上调, 进而通过诱导铁死亡来损害 NK 细胞的抗肿瘤能力^[47]。TAGLN 是 ESCC 侵袭性表型相关的上皮亚组的核心基因^[48], TAGLN 阳性 CAF 可促进结直肠癌转移和免疫逃逸^[49]。

本研究的局限性主要体现在以下两个方面: 其一, 公共数据库样本来源于不同患者, 肿瘤异质性难以完全避免, 尽管已去除数据集的批次效应并进行了随机分组, 其结果推广至临床仍需更大规模队列验证; 其二, 所筛选的关键基因需要进一步的生物学实验来阐明具体机制, 以验证干性分类器并促进对 ESCC 干性与免疫微环境之间关系的深入理解。

总之, ESCC 干性分子亚型和随机森林分类器可能是探索 ESCC 肿瘤异质性和预测其免疫治疗反应性的潜在生物标志物, 这一发现对 ESCC 个性化免疫治疗策略的开发具有指导意义。基于干性分型的免疫景观差异, 未来可针对性设计联合治疗方案 (如在高干性且免疫抑制的亚型中, 联用干性抑制剂与免疫检查点抑制剂或 CAF 功能抑制剂), 从而克服单一治疗的局限性, 为实现更精准、高效的个体化治疗提供新的思路与实验依据。

利益冲突声明: 所有作者均声明无利益冲突。

[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. DOI:10.3322/caac.21660.
- [2] YANG Y M, HONG P, XU W W, et al. Advances in targeted therapy for esophageal cancer [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 229. DOI:10.1038/s41392-020-00323-3.
- [3] ZENG H, CHEN W, ZHENG R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. *Lancet Glob Health*, 2018, 6(5): e555-e567. DOI:10.1016/s2214-109x(18)30127-x.
- [4] PENNATHUR A, GIBSON M K, JOBE B A, et al. Oesophageal carcinoma [J]. *Lancet*, 2013, 381(9864): 400-412. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60643-6.
- [5] QIAN X, TAN C, WANG F, et al. Esophageal cancer stem cells and implications for future therapeutics [J]. *Onco Targets Ther*, 2016, 9: 2247-2254. DOI:10.2147/ott.S103179.
- [6] GOLDMAN M J, CRAFT B, HASTIE M, et al. Visualizing and interpreting cancer genomics data *via* the Xena platform [J]. *Nat Biotechnol*, 2020, 38(6): 675-678. DOI:10.1038/s41587-020-0546-8.
- [7] LI J, CHEN Z, TIAN L, et al. LncRNA profile study reveals a three-lncRNA signature associated with the survival of patients with oesophageal squamous cell carcinoma [J]. *Gut*, 2014, 63(11): 1700-1710. DOI:10.1136/gutjnl-2013-305806.
- [8] LEEK J T, JOHNSON W E, PARKER H S, et al. The sva package for removing batch effects and other unwanted variation in high-throughput experiments [J]. *Bioinformatics*, 2012, 28(6): 882-883. DOI:10.1093/bioinformatics/bts034.
- [9] PINTO J P, KALATHUR R K, OLIVEIRA D V, et al. StemChecker: a web-based tool to discover and explore stemness signatures in gene sets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(W1): W72-W77. DOI: 10.1093/nar/gkv529.
- [10] WANG H, XU H, CHENG Q, et al. Identification of a novel stem cell subtype for clear cell renal cell carcinoma based on stem cell gene profiling [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 758989. DOI:10.3389/fonc.2021.758989.
- [11] LIBERZON A, BIRGER C, THORVALDSDÓTTIR H, et al. The Molecular Signatures Database (MSigDB) hallmark gene set collection [J]. *Cell Syst*, 2015, 1(6): 417-425. DOI: 10.1016/j.cels.2015.12.004.
- [12] HÄNZELMANN S, CASTELO R, GUINNEY J. GSEA: gene set variation analysis for microarray and RNA-Seq data [J]. *BMC Bioinformatics*, 2013, 14: 7. DOI:10.1186/1471-2105-14-7.
- [13] WILKERSON M D, HAYES D N. ConsensusClusterPlus: a class discovery tool with confidence assessments and item tracking [J]. *Bioinformatics*, 2010, 26(12): 1572-1573. DOI: 10.1093/bioinformatics/btq170.
- [14] SERGUSHICHEV A A. An algorithm for fast preranked gene set enrichment analysis using cumulative statistic calculation [J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(17): i665-i671. DOI:10.1093/bioinformatics/btw369.
- [15] CHEN B, KHODADOUST M S, LIU C L, et al. Profiling tumor infiltrating immune cells with CIBERSORT [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1711:243-259. DOI:10.1007/978-1-4939-7493-1_12.
- [16] YOSHIHARA K, SHAHMORADGOLI M, MARTÍNEZ E, et al. Inferring tumour purity and stromal and immune cell admixture from expression data [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2612. DOI: 10.1038/ncomms3612.
- [17] RACLE J, DE JONGE K, BAUMGAERTNER P, et al. Simultaneous enumeration of cancer and immune cell types from bulk tumor gene expression data [J]. *Elife*, 2017, 6: e26476. DOI: 10.7554/eLife.26476.
- [18] BECHT E, GIRALDO N A, LACROIX L, et al. Estimating the population abundance of tissue-infiltrating immune and stromal cell populations using gene expression [J]. *Genome Biol*, 2016, 17(1): 218. DOI:10.1186/s13059-016-1070-5.
- [19] JIANG P, GU S, PAN D, et al. Signatures of T cell dysfunction and exclusion predict cancer immunotherapy response [J]. *Nat Med*, 2018, 24(10): 1550-1558. DOI:10.1038/s41591-018-0136-1.
- [20] HOSHIDA Y, BRUNET J P, TAMAYO P, et al. Subclass mapping: identifying common subtypes in independent disease data sets [J]. *PLoS One*, 2007, 2(11): e1195. DOI:10.1371/journal.pone.0001195.
- [21] GEELEHER P, COX N, HUANG R S. pRRophetic: an R package for prediction of clinical chemotherapeutic response from tumor gene expression levels [J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e107468. DOI: 10.1371/journal.pone.0107468.
- [22] LANGFELDER P, HORVATH S. WGCNA: an R package for weighted correlation network analysis [J]. *BMC Bioinformatics*, 2008, 9: 559. DOI:10.1186/1471-2105-9-559.
- [23] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 食管癌诊疗指南(2022年版)[J]. *中华消化外科杂志*, 2022, 21(10): 1247-1268. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20220726-00433.
- [24] HIRANO H, KATO K. Systemic treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma: chemotherapy, molecular-targeting therapy and immunotherapy [J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2019, 49(5): 412-420. DOI:10.1093/jjco/hyz034.
- [25] WATANABE M, OTAKE R, KOZUKI R, et al. Recent progress in multidisciplinary treatment for patients with esophageal cancer [J]. *Surg Today*, 2020, 50(1): 12-20. DOI:10.1007/s00595-019-01878-7.
- [26] LIU K, ZHAO T, WANG J, et al. Etiology, cancer stem cells and potential diagnostic biomarkers for esophageal cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 458: 21-28. DOI:10.1016/j.canlet.2019.05.018.
- [27] GRAUEL A L, NGUYEN B, RUDDY D, et al. TGF β -blockade uncovers stromal plasticity in tumors by revealing the existence of a subset of interferon-licensed fibroblasts [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 6315. DOI:10.1038/s41467-020-19920-5.
- [28] GUO S, YUAN J, MENG X, et al. Cancer-associated fibroblasts: Just on the opposite side of antitumour immunity? [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 122: 110601. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.110601.
- [29] ISODA B, KANDORI S, SAZUKA T, et al. TNFSF9 is associated with favorable tumor immune microenvironment in patients with renal cell carcinoma who are treated with the combination therapy of nivolumab and ipilimumab [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(13): 7444. DOI: 10.3390/ijms25137444.
- [30] MA L, WANG Y, CHEN P, et al. A review of hedgehog signaling in radioresistant esophageal cancer: potential treatment target [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 15330338231169873. DOI: 10.1177/15330338231169873.
- [31] KARUNASAGARA S, TAGHIZADEH A, KIM S H, et al. Tissue mechanics and hedgehog signaling crosstalk as a key epithelial-stromal interplay in cancer development [J]. *Adv Sci (Weinh)*,

- 2024, 11(35): e2400063. DOI: 10.1002/advs.202400063.
- [32] MA R J, MA C, HU K, et al. Molecular mechanism, regulation, and therapeutic targeting of the STAT3 signaling pathway in esophageal cancer (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2022, 61(3): 105. DOI: 10.3892/ijco.2022.5395.
- [33] SONG W, DAI W J, ZHANG M H, et al. Comprehensive analysis of the expression of TGF- β signaling regulators and prognosis in human esophageal cancer [J]. *Comput Math Methods Med*, 2021, 2021: 1812227. DOI: 10.1155/2021/1812227.
- [34] KARAKASHEVA T A, LIN E W, TANG Q, et al. IL-6 mediates cross-talk between tumor cells and activated fibroblasts in the tumor microenvironment [J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 4957-4970. DOI:10.1158/0008-5472.Can-17-2268.
- [35] MORTEZAEE K. Exosomes in bridging macrophage-fibroblast polarity and cancer stemness [J]. *Med Oncol*, 2025, 42(6): 216. DOI:10.1007/s12032-025-02774-6.
- [36] ZHENG H, LIU H, LI H, et al. Characterization of stem cell landscape and identification of stemness-relevant prognostic gene signature to aid immunotherapy in colorectal cancer [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 244. DOI:10.1186/s13287-022-02913-0.
- [37] WANG Y, CHEN Z, ZHAO G, et al. Cancer-associated fibroblast risk model for prediction of colorectal carcinoma prognosis and therapeutic responses [J]. *Mediators Inflamm*, 2023, 2023: 3781091. DOI:10.1155/2023/3781091.
- [38] SUN X, ZHANG Q, SHU P, et al. COLEC12 promotes tumor progression and is correlated with poor prognosis in gastric cancer [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2023, 22: 15330338231218163. DOI: 10.1177/15330338231218163.
- [39] WELCKER D, STEIN C, FEITOSA N M, et al. Hemicentin-1 is an essential extracellular matrix component of the dermal-epidermal and myotendinous junctions [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 17926. DOI: 10.1038/s41598-021-96824-4.
- [40] LIU C L, PAN H W, TORNG P L, et al. SRPX and HMCN1 regulate cancer-associated fibroblasts to promote the invasiveness of ovarian carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(6): 2706-2715. DOI: 10.3892/or.2019.7379.
- [41] KIKUTAKE C, YOSHIHARA M, SATO T, et al. Intratumor heterogeneity of HMCN1 mutant alleles associated with poor prognosis in patients with breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(70): 33337-33347. DOI:10.18632/oncotarget.26071.
- [42] ZHAO Q, HONG B, ZHANG X, et al. Frequent gene mutations and the correlations with clinicopathological features in clear cell renal cell carcinoma: preliminary study based on Chinese population and TCGA database [J]. *BMC Urol*, 2024, 24(1): 170. DOI: 10.1186/s12894-024-01559-9.
- [43] YANG J, CAO Z, YU C, et al. Identification of a mitophagy-related gene signature for predicting overall survival and response to immunotherapy in rectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2025, 25(1): 15. DOI:10.1186/s12885-024-13412-1.
- [44] ZHANG S, ZANG D, CHENG Y, et al. Identification of key gene and pathways for the prediction of peritoneal metastasis of gastric cancer by co-expression analysis [J]. *J Cancer*, 2020, 11(10): 3041-3051. DOI:10.7150/jca.39645.
- [45] MA X, WANG J, ZHAO M, et al. Increased expression of methionine sulfoxide reductases B3 is associated with poor prognosis in gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(1): 465-471. DOI:10.3892/ol.2019.10318.
- [46] WANG M, HE Q, CHEN Z, et al. Integrating multiomics analysis and machine learning to refine the molecular subtyping and prognostic analysis of stomach adenocarcinoma [J]. *Sci Rep*, 2025, 15(1): 3843. DOI:10.1038/s41598-025-87444-3.
- [47] YAO L, HOU J, WU X, et al. Cancer-associated fibroblasts impair the cytotoxic function of NK cells in gastric cancer by inducing ferroptosis *via* iron regulation [J]. *Redox Biol*, 2023, 67: 102923. DOI:10.1016/j.redox.2023.102923.
- [48] TAN Y, SONG L, MA J, et al. Single-cell analysis identified POSTN(+) cells associated with the aggressive phenotype and risk of esophageal squamous cell carcinoma [J]. *HGG Adv*, 2024, 5(2): 100278. DOI: 10.1016/j.xhgg.2024.100278.
- [49] ZHANG J, JIN X, HOU Y, et al. Comprehensive analysis of the critical role of the epithelial mesenchymal transition subtype-TAGLN-positive fibroblasts in colorectal cancer progression and immunosuppression [J]. *Cell Biosci*, 2025, 15(1): 66. DOI:10.1186/s13578-025-01405-x.

[收稿日期] 2025-12-02

[修回日期] 2026-04-01

[本文编辑] 郁晓路