

成纤维细胞活化蛋白高表达致结肠癌预后不良的潜在机制分析

申瑜峥¹, 严黛君¹, 常帅¹, 赵轶峰^{2*}

1.河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000

2.河北北方学院附属第一医院 胃肠肿瘤外科, 河北 张家口 075000

【摘要】 目的 分析成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)基因在结肠癌中的表达情况,并探究其表达与结肠癌患者预后的相关性及潜在机制,为结肠癌的发病机制、诊断、治疗及预后提供新思路。**方法** 下载基因表达综合数据库和癌症基因组图谱数据库中结肠癌组织样本和癌旁正常组织样本的表达数据,分析 FAP 基因在结肠癌组织样本和癌旁正常组织样本中的表达情况。对 Kaplan-Meier plotter 数据库中结肠癌患者的生存资料进行生存分析,探究 FAP 基因表达与患者总生存率的相关性。使用 GEPIA2 数据库分析 FAP 基因在结肠癌患者中的表达及其对预后的作用。下载基因表达综合数据库和癌症基因组图谱数据库中结肠癌的临床相关数据,分析 FAP 基因在不同临床分期中的表达情况。通过基因集富集分析探索 FAP 基因与结肠癌发生、发展相关的分子作用通路。免疫相关性分析(CIBERSORT)用于探索 FAP 基因与免疫细胞浸润、免疫检查点表达的相关性。**结果** FAP 基因在结肠癌组织中的表达较癌旁正常组织上调($P<0.05$)。结肠癌患者中 FAP 基因的表达水平在不同分期之间存在差异($P<0.05$)。生存分析结果显示,高表达 FAP 基因患者的总生存率低于低表达 FAP 基因患者($P<0.05$)。FAP 基因通过多种通路影响结肠癌的发生发展。在结肠癌中,FAP 基因与 CD4⁺记忆 T 细胞、浆细胞的浸润水平呈负相关,与常见免疫检查点表达呈正相关。**结论** FAP 基因在结肠癌中高表达,与患者不良预后显著相关。此外,FAP 基因可通过多种细胞功能、化学通路以及免疫浸润等方式促进肿瘤的进展,是治疗结肠癌的潜在靶点。

【关键词】 成纤维细胞活化蛋白; 结肠癌; 标志物; 生物信息

Analysis of the potential mechanism underlying the unfavorable prognosis of colon cancer associated with elevated fibroblast activation protein expression

Shen Yuzheng¹, Yan Daijun¹, Chang Shuai¹, Zhao Yifeng^{2*}

1. Graduate College, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

2. Department of Gastrointestinal Tumor Surgery, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei, China

*Corresponding author: Zhao Yifeng, E-mail: yfzhao1107@163.com

【Abstract】 Objective The objective of this study is to investigate the expression pattern of the fibroblast activation protein (FAP) gene in colon cancer and assess its association with patients' clinical characteristics and prognosis, aiming to provide novel insights into the pathogenesis, diagnosis, treatment, and prognosis of colon cancer. **Method** The RNA sequencing data of colon cancer tissues and adjacent normal tissues were downloaded from the gene expression omnibus database and the cancer gene atlas database. The expression level of FAP gene in adjacent normal tissues and colon cancer tissues was analyzed. Survival analysis was performed using colon cancer patients' survival data from Kaplan-Meier plotter database to examine the relationship between FAP gene expression and overall survival rate. Furthermore, GEPIA2 database was utilized to assess FAP gene expression in colon cancer and its prognostic predictive effect. The

基金项目:河北省医学重点学科建设项目(20210951)

*通信作者:赵轶峰, E-mail: yfzhao1107@163.com

clinical data of colon cancer were downloaded from the gene expression omnibus database and the cancer gene atlas database to explore the expression pattern of *FAP* gene in different stages. To investigate molecular pathways associated with the occurrence and development of colon cancer related to *FAP* gene, gene enrichment analysis was conducted. Immuno-correlation analysis (CIBERSORT) was employed to explore the association between *FAP* gene and immune cell infiltration and immune checkpoint expression. **Result** Compared to adjacent normal tissues, the expression of *FAP* gene was upregulated in colon cancer tissues ($P < 0.05$). The expression level of *FAP* gene was different among different stages in colon cancer patients ($P < 0.05$). Survival analysis results demonstrated that patients with high *FAP* gene expression had a lower overall survival rate than those with low *FAP* gene expression ($P < 0.05$). Furthermore, *FAP* gene influences the occurrence and progression of colon cancer through various pathways. In colon cancer specifically, *FAP* gene had a negative correlation with the infiltration levels of CD4⁺ memory T cells and plasma cells, and a positive correlation with the expression levels of common immune checkpoints. **Conclusion** The expression of *FAP* gene is upregulated in colon cancer and is strongly associated with unfavorable survival outcomes and prognosis. *FAP* gene plays a crucial role in promoting tumor progression through diverse cellular functions, chemical pathways, and immune infiltration, thereby establishing itself as a promising therapeutic target for the treatment of colon cancer.

【Key words】 Fibroblast activating protein; Colon cancer; Biomarker; Bioinformation

结肠癌是目前临床发病率和死亡率极高的消化道恶性肿瘤之一,极大威胁着人类健康和生活质量^[1]。据统计,结肠癌发病隐匿,诊断趋于年轻化,多数患者确诊时临床病理分期较晚,或是已经发生恶化及远处转移^[2]。虽然已有新的治疗方法改善结肠癌患者的预后,但是患者生存率仍处于较低的水平^[3-4]。因此,寻找高效敏感的结肠癌新型生物标志物,预测或早期发现结肠癌患者,是提高结肠癌患者临床治愈率的重要保证。

成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein, FAP)于1986年在用单克隆抗体F19培养的成纤维细胞中被首次发现,在1994年被命名为成纤维细胞活化蛋白^[5]。Lee等^[6]研究表明,*FAP*基因通过调节蛋白质水平和胶原纤维组织水平重塑细胞外基质,促进肿瘤侵袭。*FAP*基因还可以通过改变肿瘤微环境减弱肿瘤对化疗药物的敏感性,增强肿瘤抗药性^[7]。研究发现,肿瘤相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblast, CAF)是肿瘤微环境中最常见的细胞,高表达*FAP*基因、 α -平滑肌肌动蛋白和CD44等,通过重塑细胞外基质、促进肿瘤细胞转移、耐药等方式促进肿瘤进展^[8]。*FAP*基因在多种上皮性肿瘤CAFs中的表达量远高于正常组织,而且特异性高表达于肿瘤组织,在肝癌、卵巢癌、乳腺癌、皮肤黑色素瘤以及胃癌中均报道*FAP*基因与癌症患者更短的生存期相关,故其成为恶性肿瘤诊疗的新型靶点^[9-12]。目前,*FAP*基因在肿瘤中的发病机制尚未完全清晰,因此,加强对

*FAP*基因在肿瘤组织中的表达情况及临床意义的研究,具有十分重要的意义。本研究通过癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)、基因表达综合(gene expression omnibus, GEO)数据库等综合分析*FAP*基因与结肠癌的关系,进一步为结肠癌发病机制的研究、结肠癌的诊断与治疗提供新思路。

1 材料与方法

1.1 差异分析

将GEO(GSE39582)数据库中的结肠组织样本数据进行筛选和分类,分为结肠癌组织样本(556例)和癌旁正常组织样本(19例);将TCGA数据库中的结肠组织样本数据进行筛选和分类,分为结肠癌组织样本(445例)和癌旁正常组织样本(41例),分析*FAP*基因在两个数据库的结肠癌组织样本和癌旁正常组织样本中的表达差异情况。同时,在GEPID2数据库中下载结肠癌组织样本(349例)和癌旁正常组织样本(275例)数据,用于验证*FAP*基因在结肠癌组织样本和癌旁正常组织样本中的表达差异情况。另外,将TCGA数据库中的结肠癌组织样本(445例)和癌旁正常组织样本(41例)进行配对,得到39对配对样本,分析*FAP*基因在这39对配对样本中的表达差异情况。

1.2 生存分析

从Kaplan-Meier plotter数据库(<http://kmpplot.com/analysis/>)下载了2397例结肠癌患者的生存信息和*FAP*基因表达数据(探针:209955_at),其中

1061例样本包含总生存(overall survival, OS)数据, 1336例样本包含无复发生存(recurrence free survival, RFS)数据。另外,在Kaplan-Meier plotter数据库从下四分位数到上四分位数依次输入*FAP*基因表达水平的分界值。如果生成的分界值不明确(例如多个分界值对应的*P*值很低),则使用最高*HR*对应的分界值。将*FAP*基因表达水平高于分界值的患者纳入高表达组,*FAP*基因表达水平低于分界值的患者纳入低表达组。OS数据的*FAP*基因表达水平分界值为5353,低表达组638例,高表达组423例;RFS数据的*FAP*基因表达水平分界值为5352,低表达组998例,高表达组338例。使用Kaplan-Meier plotter数据库对上述*FAP*基因表达水平不同的结肠癌患者进行Kaplan-Meier法分析OS、RFS。从GEPIA2数据库下载结肠癌患者的生存信息和*FAP*基因表达数据(270例),按*FAP*基因表达中位数(数据库未有显示)将患者分为高表达(135例)和低表达(135例)两组,用于验证*FAP*基因与结肠癌患者预后的关系。使用R软件的survival包进行生存分析,根据生存分析结果绘制受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)。

1.3 临床相关性分析

下载TCGA数据库中结肠癌的临床相关数据,包括临床分期数据:I期(82例)、II期(206例)、III期(139例)、IV期(73例);临床T分期数据:T₁期(11例)、T₂期(85例)、T₃期(351例)、T₄期(64例);临床N分期数据:N₀期(306例)、N₁期(114例)、N₂期(92例)。下载GEO(GSE39582)数据库中结肠癌的临床相关数据,包括临床分期数据:I期(32例)、II期(252例)、III期(189例)、IV期(59例);临床T分期数据:T₁期(11例)、T₂期(44例)、T₃期(362例)、T₄期(115例);临床N分期数据:N₀期(296例)、N₁期(133例)、N₂期(97例)、N₃期(6例)。利用R软件加载ComplexHeatmap包分析*FAP*基因在不同肿瘤分期中的差异表达。

1.4 基因富集分析

将TCGA数据库中的结肠癌基因表达文件进行整理,以*FAP*基因在结肠癌样本中的表达中位数(2.153)为分组标准,将样本分为高表达组(228例)和低表达组(227例)。筛选出在*FAP*基因高、低表达组中差异表达的基因并进行富集分析,富集分析方法包括基因本体(gene ontology, GO)功能分

析、京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路分析、基因集富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)。

1.5 免疫相关性分析

对上述*FAP*基因高、低表达组应用R软件进行CIBERSORT算法免疫相关性分析,以评估*FAP*基因与免疫细胞浸润、免疫检查点表达的相关性。

1.6 统计学方法

应用R软件(4.3.2版本)对数据进行统计分析。用Wilcoxon秩和检验评估差异表达的统计学意义,用Mann-Whitney *U*检验分析*FAP*基因在TCGA数据库配对样本中的差异表达情况。生存分析采用Kaplan-Meier法以及Log-rank检验。采用Spearman相关性分析*FAP*基因表达水平与免疫细胞浸润、免疫检查点的关系。所有检验均为双侧检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *FAP*基因在结肠癌组织中表达上调

在TCGA数据库中,与癌旁正常组织相比,*FAP*基因在结肠癌组织中的表达上调($P<0.05$),见图1A。Mann-Whitney *U*检验结果显示,TCGA数据库中的结肠癌组织*FAP*基因表达水平高于配对的癌旁正常组织($P<0.05$),见图1B。在GEO数据库的GSE39582数据集中,结肠癌组织中的*FAP*基因表达水平高于癌旁正常组织($P<0.05$),见图1C。使用GEPIA2数据库验证分析,结果显示*FAP*基因高表达于结肠癌组织中($P<0.05$),见图1D。

2.2 *FAP*基因表达与结肠癌患者生存情况的关系分析

对Kaplan-Meier plotter数据库的结肠癌患者数据进行生存分析,结果显示*FAP*基因高表达组结肠癌患者的OS和RFS都劣于低表达组(均 $P<0.05$),见图2A和2B。使用GEPIA2数据库验证分析,结果也显示高表达*FAP*基因结肠癌患者的OS和RFS均较差(均 $P<0.05$),见图2C和2D。将*FAP*基因表达水平作为检验变量绘制ROC曲线,可以看到*FAP*基因预测结肠癌患者7年总生存率的准确性为0.723,见图3。

2.3 *FAP*基因在结肠癌不同临床分期中的表达情况

在TCGA结肠癌数据集中,*FAP*基因在T₄期的表达量较T₂期升高($P<0.05$)。在GSE39582结肠癌数据集中,*FAP*基因在III期和IV期的表达量

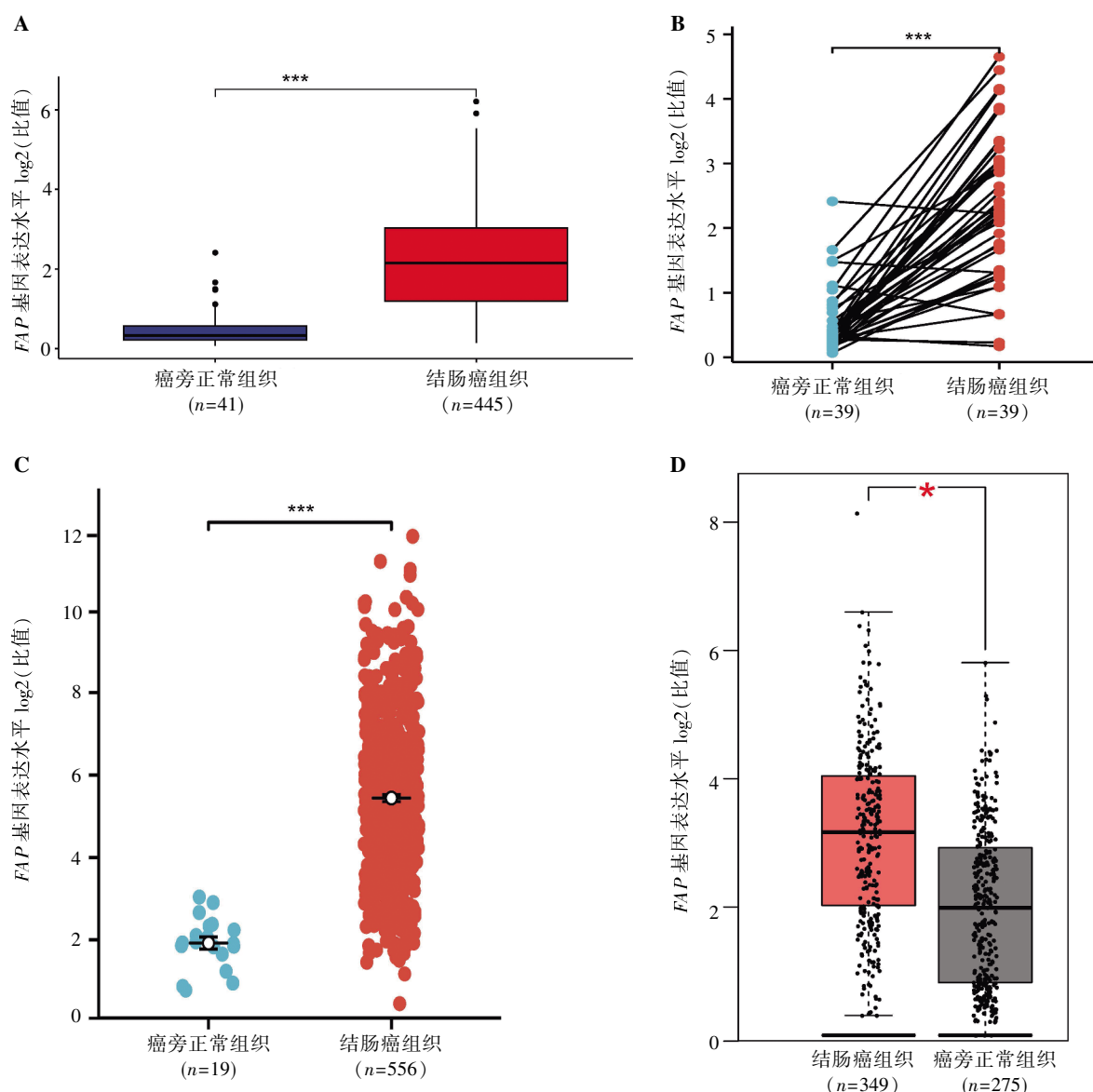


图1 *FAP* 基因在结肠癌中的表达情况

注:A,TCGA 数据库中全部结肠癌组织样本和癌旁正常组织样本的 *FAP* 基因表达水平比较;B,TCGA 数据库中配对结肠癌组织样本和癌旁正常组织样本的 *FAP* 基因表达水平比较;C,GSE39582 数据集中结肠癌组织样本和癌旁正常组织样本的 *FAP* 基因表达水平比较;D,GEPIA2 数据库验证结肠癌组织样本和癌旁正常组织样本中 *FAP* 基因的表达水平。 $^*P<0.05$; $^{***}P<0.001$ 。

较 I 期升高($P<0.05$),在 T_3 期和 T_4 期的表达量较 T_2 期升高($P<0.05$),在 N_2 期的表达量较 N_0 期升高($P<0.01$)。见图 4。综合两个数据集的结果,*FAP* 基因的表达水平在结肠癌患者不同临床分期之间存在差异。

2.4 富集分析

2.4.1 GO 及 KEGG 富集分析结果

对 TCGA 所有基因进行了整理,将 *FAP* 基因高表达组($n=228$)和低表达组($n=227$)中的差异表达基因进行分析,最后得到 1627 个差异基因,对

差异基因进行了 GO 和 KEGG 富集分析,并提取了生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cell component, CC)^[13]、分子功能(molecular function, MF)的前 10 个差异基因进行展示,见图 5A。GO 富集分析结果:差异基因主要涉及 BP 中的细胞外基质、外部包裹组织、突触组织等;在 CC 方面,差异基因涉及内质网的腔、肌膜、神经元细胞体等;在 MF 方面,差异基因与 G 蛋白偶联受体活性^[14]、细胞外基质硫化物结合、受体配体活性细胞外基质硫化物结合等相关。KEGG 富集分析结

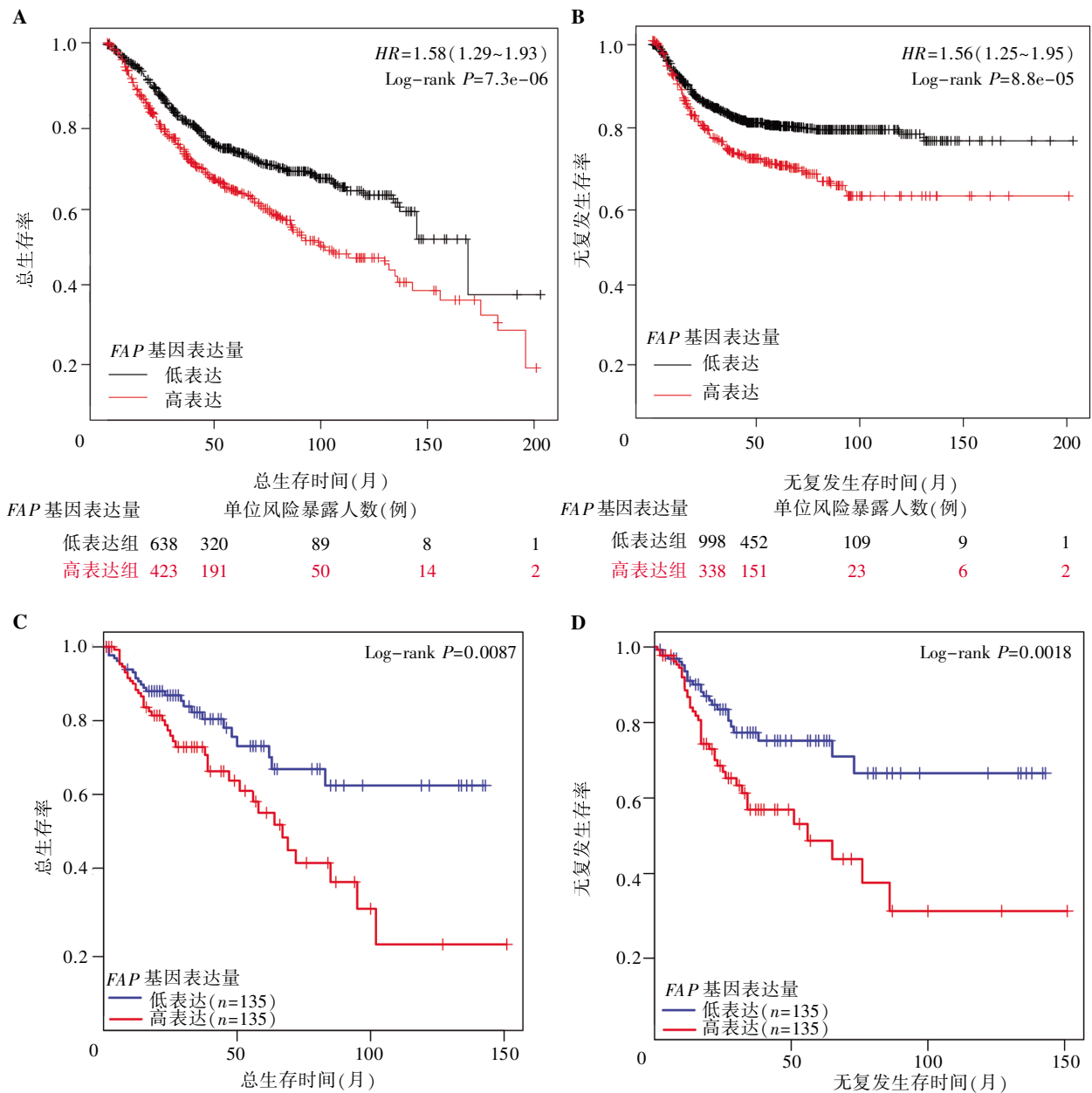


图2 不同FAP基因表达水平的结肠癌患者生存情况分析

注:A, Kaplan-Meier plotter 数据库的总生存曲线;B, Kaplan-Meier plotter 数据库的无复发生存曲线;C, GEPIA2 数据库的总生存曲线;D, GEPIA2 数据库的无复发生存曲线。

果,展示了10条显著富集通路,见图5B,主要涉及神经活性配体-受体相互作用、细胞外基质-受体相互作用、蛋白质消化和吸收、补体和凝血级联反应等多个信号转导过程。

2.4.2 GSEA 结果

对上述TCGA差异基因进行GSEA,得到17条显著相关通路,将P值最小的7条通路进行展示。结果显示MYC-TARGETS-V2信号通路在FAP基因低表达组中活跃,而上皮间充质转化、炎症反应等在FAP基因高表达组中活跃,见图5C。

2.5 免疫相关性分析

2.5.1 FAP基因表达与结肠癌免疫细胞浸润的相关性

CIBERSORT免疫相关性分析结果显示,在FAP基因高表达组中浸润程度增加的免疫细胞类型包括中性粒细胞、M0巨噬细胞、M1巨噬细胞、M2巨噬细胞,在FAP基因高表达组中浸润程度减少的免疫细胞类型包括静息的CD4⁺记忆T细胞、激活的CD4⁺记忆T细胞、浆细胞等($P<0.05$),见图6A。绘制FAP基因与静息的CD4⁺记忆T细胞、

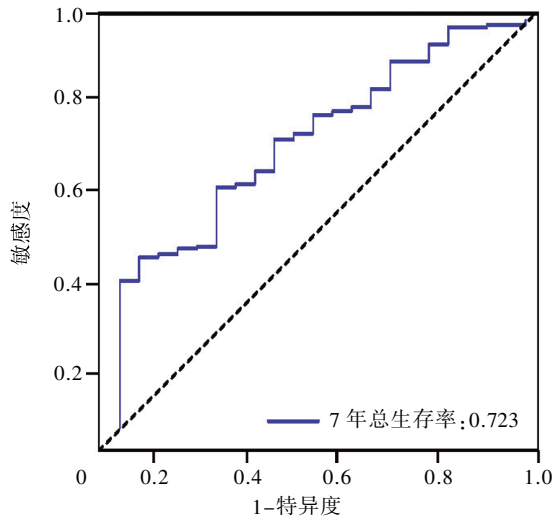


图3 FAP基因预测结肠癌患者7年总生存率的ROC曲线

激活的CD4⁺记忆T细胞、浆细胞相关性散点图,见图6B~6D,结果显示FAP基因与静息的CD4⁺记忆T细胞、激活的CD4⁺记忆T细胞、浆细胞的浸润水平呈负相关,提示免疫微环境呈现抑制状态。

2.5.2 FAP基因与免疫检查点的相关性

分析FAP基因高表达组和低表达组样本与常见免疫检查点的相关性,结果显示PDCD1、CD274、PDCD1LG2、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4, CTLA4)、CD80等5种免疫检查点在FAP基因高表达组中的表达均高于FAP基因低表达组($P < 0.05$),见图6E。绘制FAP基因与这些免疫检查点的相关性散点图,见图6F~6J,结果显示,FAP基因

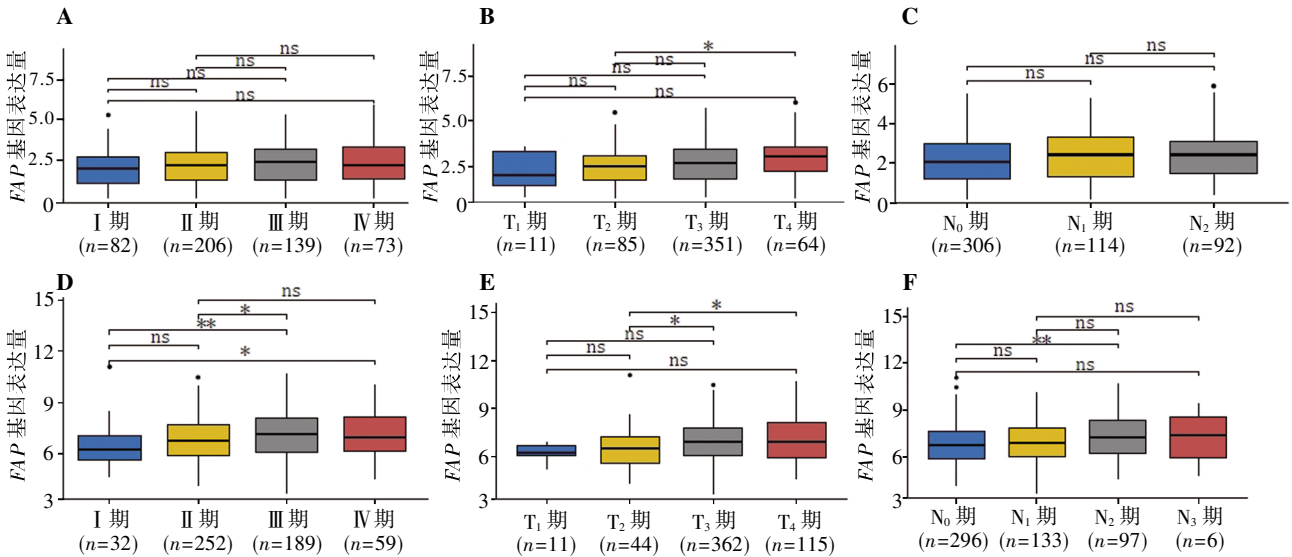


图4 FAP基因在结肠癌患者不同临床分期中的表达差异对比图

注:A~C,TCGA数据库中FAP基因在不同肿瘤分期(A)、T分期(B)、N分期(C)的表达差异;D~F,GSE39582数据集中FAP基因在不同肿瘤分期(D)、T分期(E)、N分期(F)的表达差异。ns,差异无统计学意义;* $P < 0.05$;** $P < 0.01$ 。

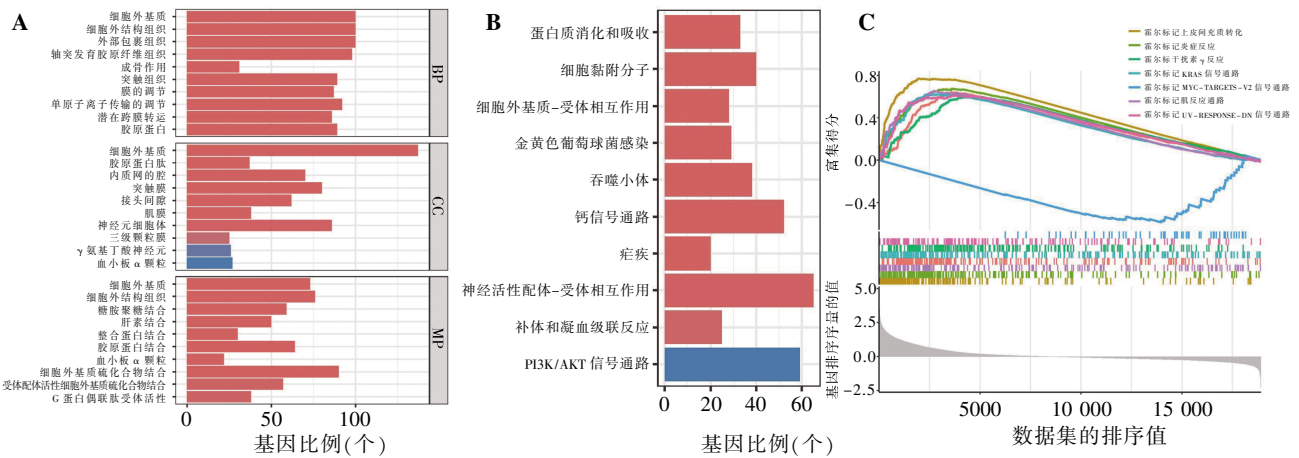


图5 基因富集分析结果

注:A,结肠癌中1627个差异表达基因GO富集情况分组比较图;B,结肠癌中1627个差异表达基因KEGG信号通路富集情况;C,结肠癌中1627个差异表达基因GSEA通路展示。

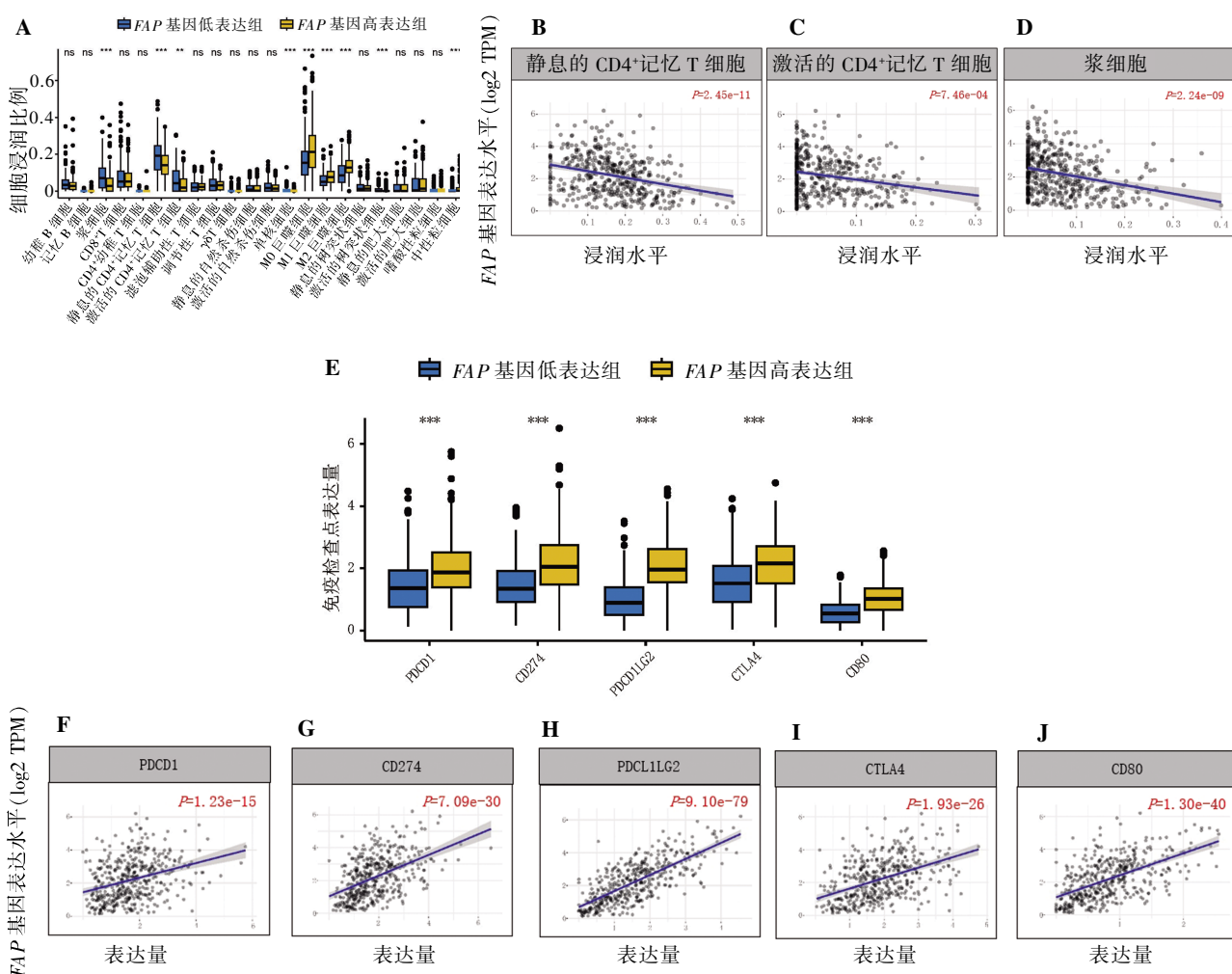


图6 FAP基因免疫相关性分析

注:A, FAP基因高、低表达组中22种免疫细胞浸润水平的差异箱线图;B~D, FAP基因表达水平与静息的CD4⁺记忆T细胞(B)、激活的CD4⁺记忆T细胞(C)、浆细胞(D)浸润水平的相关性散点图;E, FAP基因高、低表达组中5种免疫检查点表达量的差异箱线图;F~J, FAP基因表达水平与免疫检查点PDCD1(F)、CD274(G)、PDCD1LG2(H)、细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(I)、CD80(J)的相关性散点图。ns, 差异无统计学意义; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

表达水平与免疫检查点表达呈正相关。

3 讨论

FAP基因是肿瘤治疗的候选潜在靶点之一, 研究发现, 相比正常组织, FAP基因在胃癌组织中表达较高, 其与肿瘤分级显著相关($P < 0.01$), 肿瘤分级越高, FAP基因阳性表达率越高, 提示FAP基因参与了胃癌的恶性增殖过程^[15]。此外, FAP基因介导了肿瘤间质内T细胞等免疫细胞参与的肿瘤免疫抑制过程, 促进肿瘤发生发展^[16]。这些研究均表明, FAP基因参与了多种恶性肿瘤的发展进程。

本研究通过数据挖掘分析发现, 相较于癌旁正常组织, FAP基因表达水平在结肠癌组织中上调, 并且FAP基因表达水平与患者的肿瘤分级、T

分期等相关, 提示FAP基因参与结肠癌的进展过程。此外, 生存分析结果显示, FAP基因高表达水平的患者OS较差。ROC曲线结果表明, FAP基因表达量预测结肠癌患者生存率的准确性较高。这些结果均提示FAP基因可作为结肠癌潜在的分子靶点。

本研究的分子机制分析结果显示, 高表达的FAP基因参与了与肿瘤进展相关的通路如神经活性配体-受体相互作用、细胞外基质-受体相互作用、蛋白质的消化和吸收、补体和凝血级联反应, 这提示了FAP基因在致癌相关机制上的潜在作用。

此外, 免疫细胞浸润在肿瘤的发生发展中发挥巨大作用。研究指出, 在结肠癌进展中, CD4⁺记忆T细胞在早期主要发挥抗肿瘤作用^[17]。浆细胞

浸润与结肠癌患者预后具有显著的相关性,浆细胞阳性患者具有更长的无疾病生存期^[18]。本研究结果显示结肠癌中 *FAP* 基因与 CD4⁺记忆 T 细胞、浆细胞等浸润水平呈负相关,提示 *FAP* 基因可能通过抑制免疫细胞在肿瘤中的浸润导致肿瘤的进展和转移^[19]。

大量临床研究表明,免疫检查点如程序性死亡受体 1 高表达,预示免疫治疗疗效好^[20]。本研究提示 *FAP* 基因与多种免疫检查点表达呈正相关,为结肠癌患者 *FAP* 基因高表达病变类型潜在有效的治疗指明方向。

综上,本研究发现 *FAP* 基因在结肠癌组织中异常表达,高表达的 *FAP* 基因与患者更高的肿瘤分期和不良预后相关。*FAP* 基因可能通过调控上皮间充质转化等致癌途径影响肿瘤的发生发展,并可能通过抑制免疫细胞在肿瘤中的浸润导致肿瘤的进展和转移。此外,*FAP* 基因与免疫检查点表达呈正相关。这些发现可能有助于临床医生选择免疫治疗的潜在靶点,并针对结肠癌患者进行个体化治疗,利于结肠癌患者的预后评估。

参考文献

- [1] 胡晓云,朱翔龙,张明荣,等. miR-455-3p 在结直肠癌组织中表达的临床意义及对癌细胞增殖的影响 [J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(5): 883-889.
- [2] 黄奔,刘书娜,仇思洁,等. TUBA1C 基因在结肠癌中的临床意义 [J]. 分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(1): 127-131.
- [3] 申瑜峰,常帅,赵轶峰. T4 期结直肠癌治疗进展 [J]. 河北北方学院学报(自然科学版), 2023, 39(12): 56-59.
- [4] 宋军. microRNA-99a 对结肠癌细胞 HT-29 生物学行为的影响及机制研究 [D]. 南京:南京医科大学, 2018.
- [5] RETTIG WJ, SU S, FORTUNATO SR, et al. Fibroblast activation protein: purification, epitope mapping and induction by growth factors [J]. Int J Cancer, 1994, 58(3): 385-392.
- [6] LEE H, MULLINS S, FRANCO-BARRAZA J, et al. FAP-overexpressing fibroblasts produce an extracellular matrix that enhances invasive velocity and directionality of pancreatic cancer cells [J]. BMC Cancer, 2011, 11: 245.
- [7] REZAEI S, GHARAPAPAGH E, DABIRI S, et al. Theranostics in targeting fibroblast activation protein bearing cells: Progress and challenges [J]. Life Sci, 2023, 329: 121970.
- [8] 张凯佳,曹望凯,张秀荣,等. 靶向成纤维细胞活化蛋白通过影响肿瘤相关成纤维细胞的外泌体抑制内皮细胞间质转化 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(9): 1682-1689.
- [9] 成迎迎. *FAP* 在肝细胞癌中的表达及临床意义分析 [D]. 百色:右江民族学院, 2020.
- [10] 李梦婷,覃春霞,兰晓莉. 基于成纤维细胞活化蛋白抑制剂的放射性核素靶向治疗策略及研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(5): 274-279.
- [11] ACHARYA PS, ZUKAS A, CHANDAN V, et al. Fibroblast activation protein: a serine protease expressed at the remodeling interface in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. Hum Pathol, 2006, 37(3): 352-360.
- [12] LI M, YOUNIS MH, ZHANG Y, et al. Clinical summary of fibroblast activation protein inhibitor -based radiopharmaceuticals: cancer and beyond [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(8): 2844-2868.
- [13] 张可,华子春. 脑胶质瘤关键基因表达模式及其预后分析 [J]. 生命的化学, 2023, 43(8): 1302-1308.
- [14] 李岩溪. 天然产物蟛蜞菊内酯靶向 β -catenin 诱导结肠癌细胞凋亡的作用机制研究 [D]. 沈阳:中国医科大学, 2022.
- [15] 郑磊,刘立杰,康丽颖,等. 成纤维细胞活化蛋白 α (*FAP- α*) 在胃癌组织中的表达情况及临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(12): 1943-1946.
- [16] 杨肖军,彭春伟,黄超群,等. 成纤维细胞活化蛋白对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭的影响及机制研究 [J]. 武汉大学学报(医学版), 2016, 37(6): 900-904.
- [17] 梁艳玲,金捷,吴妮莎,等. 结肠癌微环境中免疫细胞浸润模式及其预后评估 [J]. 免疫学杂志, 2022, 38(4): 361-368.
- [18] 成文. 淋巴浆细胞浸润(反应)与结肠癌预后关系的价值分析 [D]. 西宁:青海大学, 2019.
- [19] 姜德培,钟剑锋,张伟康,等. RECQL4 在胃癌中的表达及其与预后、免疫细胞浸润水平、药物敏感性之间的关系 [J/CD]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2024, 16(1): 50-57.
- [20] 赵晔,胡广生,蒋益兰,等. 基于 PD-1/PD-L1 及 miR-200c/ZEB 通路研究健脾消癌方治疗结肠癌肝转移的作用机制 [J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(7): 142-148.

收稿日期:2024-05-26