doi:10.11659/jjssx.08E024127

·临床研究·

趋化因子CCL家族对甲状腺癌的影响及风险模型构建

毛 杨,王文静,李德峰 (陆军军医大学第二附属医院临床医学研究中心,重庆 400037)

[摘 要] **目的** 通过分析TCGA-THCA数据集中的基因表达数据,识别甲状腺癌(THCA)相关的差异表达基因,构建风险模型并探讨趋化因子CCL家族在THCA进展中的作用及其对肿瘤免疫微环境的影响。**方法** 下载并分析TCGA-THCA数据集,包含512个癌症样本和59个癌旁组织样本。通过差异分析R包取交集得到差异表达基因,并进行主成分分析(PCA)、基因本体(GO)及京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析。使用CellMark、monocle和CellChat探索THCA的细胞图谱、细胞拟时序和细胞通讯。**结果** 共发现698个上调基因和285个下调基因,PCA显示THCA组和正常组基因表达模式存在显著差异。GO及KEGG富集分析揭示,差异基因主要参与细胞外基质组织、细胞连接组装和补体系统等生物过程。风险模型评估结果显示,CCL基因与不良预后显著相关(P=0.005)。单细胞分析揭示成纤维细胞在THCA进展中的关键作用,CCL基因在成纤维细胞中表达显著上调(P<0.05)。细胞拟时序结果显示CCL基因在细胞分化过程中差异表达;细胞通讯结果表明成纤维细胞与内皮细胞的相互作用在肿瘤微环境中至关重要。**结论** 趋化因子CCL家族在THCA中的表达与不良预后密切相关,特别是CCL4通过与癌症相关成纤维细胞的CCR受体结合激活下游信号通路,进一步促进癌症发展,为理解趋化因子CCL家族在THCA中的作用及其调控肿瘤免疫微环境提供了新视角。

[关键词] 甲状腺癌;差异表达基因;趋化因子CCL家族;肿瘤免疫微环境;风险模型

[中图分类号] R692.5 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-08-30

Effect of CCL chemokine family on thyroid carcinoma and the construction of a risk model

MAO Yang, WANG Wen-jing, LI De-feng (Clinical Medical Research Center, the Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400037, China)

Abstract: Objective By analyzing the gene expression data in TCGA-THCA dataset, the differentially expressed genes related to thyroid carcinoma (THCA) were identified, a risk model was construct, and the role of CCL chemokine family in the development of THCA and its effect on the tumor immune microenvironment were investigated. **Methods** TCGA-THCA dataset was downloaded and analyzed, including 512 cancer samples and 59 adjacent tissue samples. The differentially expressed genes were obtained by taking the intersection of R packages of differential analysis, and the principal component analysis (PCA), Gene Ontology (GO), and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were performed. CellMarker, monocle, and CellChat were used to explore the Cell atlas, pseudotemporal trajectory, and cellular communication. **Results** A total of 698 up-regulated genes and 285 down-regulated genes were identified. PCA showed that there were significant differences in gene expression patterns between the THCA group and the normal group. GO and KEGG enrichment analysis revealed that differentially expressed genes were mainly involved in biological processes such as extracellular matrix tissue, cell junction assembly, and complement system. The results of risk model showed that the CCL genes was significantly correlated with poor prognosis (P=0.005). Single cell analysis revealed that fibroblasts played a key role in the development of THCA, and the expression of CCL gene was significantly up-regulated in fibroblasts (P<0.05). The results of pseudotemporal trajectory analysis showed that CCL gene was differentially expressed during cellular differentiation; the results of cellular communication analysis showed that the interaction between fibroblasts and endothelial cells is crucial in the tumor microenvironment. **Conclusion** The expression of CCL chemokine family in THCA is closely related to poor prognosis, especially CCL4, which activates the downstream signaling pathways by interacts with CCR receptors of cancer-associated fibroblasts, thereby promoting the development of cancer. These findings provide novel insights for understanding the role of CCL chemokine family in THCA and its regulation of the tumor immune microenvironment.

Keywords: thyroid carcinoma; differentially expressed genes; CCL chemokine family; tumor immune microenvironment; risk model

---

[基金项目] 重庆市自然科学基金博士后科学基金(cstc2021jcyjbsh X0071)

[通信作者] 李德峰,E-mail:Ldf201407@tmmu.edu.cn

甲状腺癌(thyroid carcinoma, THCA)是一种常见的人体内分泌恶性肿瘤,近年来,其发病率呈逐年增长趋势,平均每年增长率为4.5%[1-2]。THCA主要分为甲状腺乳头癌、滤泡癌、髓样癌和未分化癌,其中,甲状腺乳头癌最为常见,占所有THCA的80%~90%[3-4]。甲状腺乳头癌通常被认为是一种良性肿瘤,其生存率相对较高,10年生存率为90%~95%[5]。然而,当甲状腺乳头癌呈现局部侵袭性发展或广泛远端转移时,将显著影响患者预后[6-10]。因此,亟需探索新的生物标志物对THCA进行生物分子诊断,以提高THCA的诊断效率和治疗效果。

CCL基因家族(C-C趋化因子基因家族)是趋化因子超家族的一部分,主要负责调节免疫细胞的迁移和定位[11]。CCL基因家族中的成员通过与特定的G蛋白偶联受体结合,发挥生物学效应,参与炎症反应、免疫应答和肿瘤微环境的调节等多种生物过程[12]。研究表明,CCL基因家族在肝癌、胃癌及卵巢癌等肿瘤中发挥重要作用[13]。然而,完整的CCL基因家族成员在THCA中的作用目前鲜有报道,且THCA发展过程中不同细胞类型的CCL基因表达情况也少有研究。

恶性肿瘤细胞的侵袭和转移是癌症的关键特征,肿瘤细胞的异质性是影响THCA侵袭和转移的主要因素之一[14-16]。传统的转录组测序是基于样本组织整体水平的平均表达值,忽略了肿瘤细胞的异质性问题。单细胞转录组测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)是近年来新出的基于细胞分子水平的测序,可以为THCA的研究提供更为精准的肿瘤微环境、转录组异质性和免疫耐药等信息,为临床检测及药物研发提供基础。

1 材料与方法

1.1 数据来源及预处理

THCA数据集从癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库获取,包含THCA的RNA表达数据集临床信息,用于差异分析和生存分析。单细胞GSE232237数据来源于基因表达图谱(gene expression omnibus, GEO)数据库,采用的技术平台是GPL20795HiSeq X Ten (Homo sapiens),样本信息见表1。

1.2 差异表达基因鉴定与功能富集

3个差异分析R包(limma、edgeR及Deseq2)用于分析TCGA-THCA差异表达数据,鉴定差异表达基因用于后续分析,差异表达基因筛选标准:|logFC|>=2,且P<0.05。clusterProfiler R包用于通路富集和功能注释分析,以确定差异表达基因在京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)数据库及基因本体(Gene Ontology, GO)数据库中的功能注释。

表1 数据来源及样本信息(个)

数据集	癌旁组织样本	THCA组织样本
TCGA-THCA	59	512
GSE232237	3	7

1.3 风险模型构建及生存分析

单变量*Cox*回归分析用于评估差异表达基因与THCA患者预后的相关性,P<0.05为差异有统计学意义。随后,应用最小绝对收缩和选择算子(least absolute shrinkage and selection operator, LASSO)回归分析确定与预后相关的关键基因,并构建预后模型。Glmnet R包用于LASSO回归分析。*Kaplan-Meier*生存曲线用于预测THCA患者的生存情况,并通过*Log-rank*检验确定生存差异。通过timeROC R包绘制受试者工作特征(*receiver operating characteristic*, *ROC*)曲线。P<0.05的基因被认为是能够显著预测THCA患者预后的基因。

1.4 单细胞分析

使用Seurat R包对单细胞测序数据进行分析。通过CreateSeuratObject函数构建Seurat对象。设定细胞的最小数量为3,最小特征数为200,对基因和细胞进行初步过滤。随后,设置以下阈值再次过滤细胞:特征数为200<nfeature<5 000,300 <nCount<10 000,线粒体基因比例<5%。选择前2 000个高变基因作为主成分分析(principal component analysis, PCA)的输入数据。随后,使用CellMark数据库注释细胞类型,monocle2 R包进行细胞轨迹及拟时序分析,降维方法为"DDRtree"。CellChat R包用于细胞通讯分析。

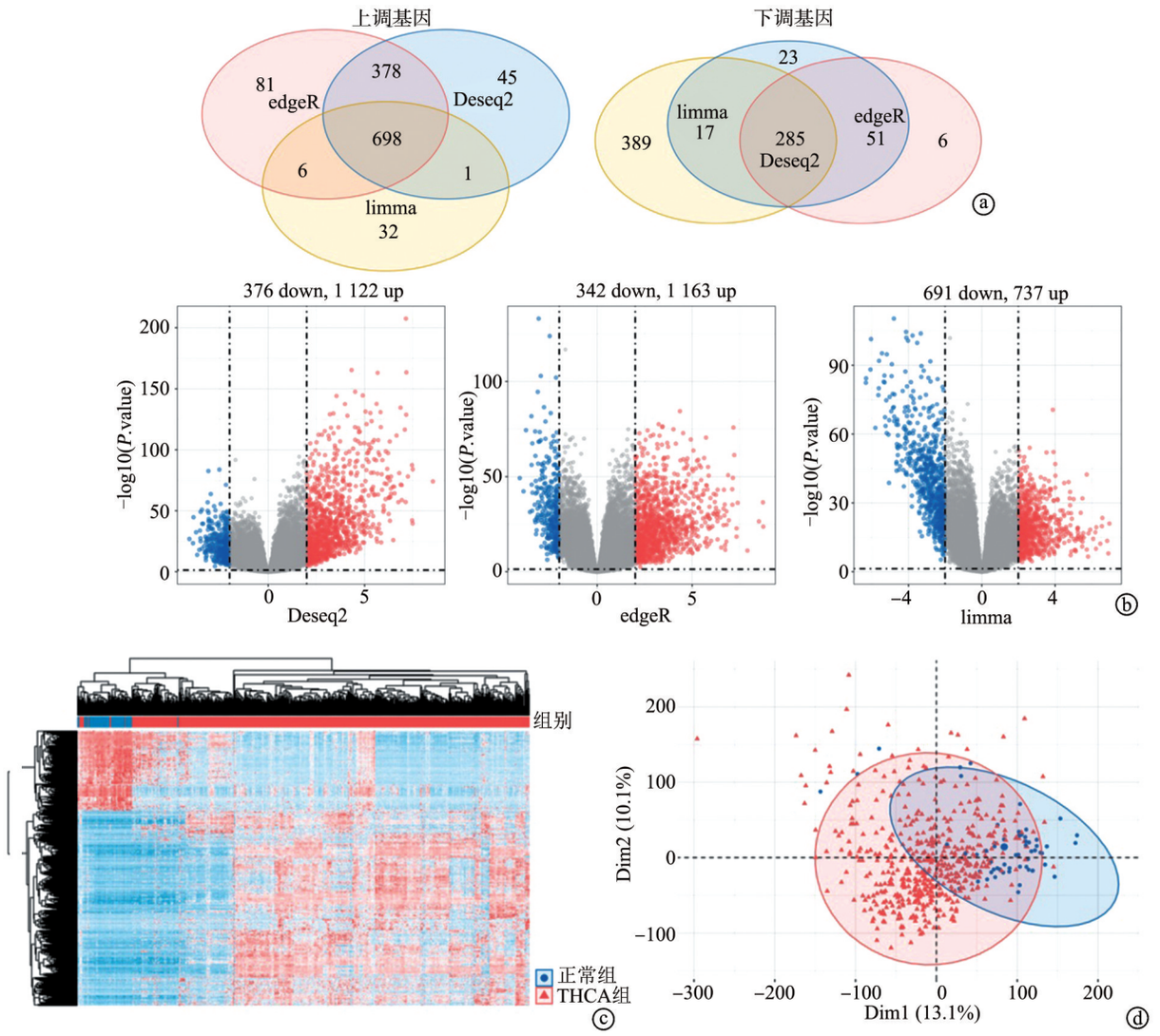
1.5 统计学方法

使用R4.3.3软件分析数据。使用*Wilcoxon signed-rank*检验比较两组间差异,并使用*Kruskal-Wallis*检验比较多组间差异。P<0.05表示差异具有显著统计学意义。

2 结果

2.1 THCA差异表达基因鉴定

TCGA-THCA数据集中包含512个THCA组织样本和59个癌旁组织样本,3个差异分析R包取交集得到698个上调基因,285个下调基因(图1a)。差异表达基因的分布趋势见图1b,不同分组样本间的差异表达基因见图1c。PCA结果表明THCA组和正常组基因表达模式存在显著差异(图1d)。



a:不同方法获得的上调基因和下调基因的韦恩图;b:Deseq2、edgeR和limma方法分析得出的火山图;c:差异表达基因的聚类热图;d:PCA分析结果

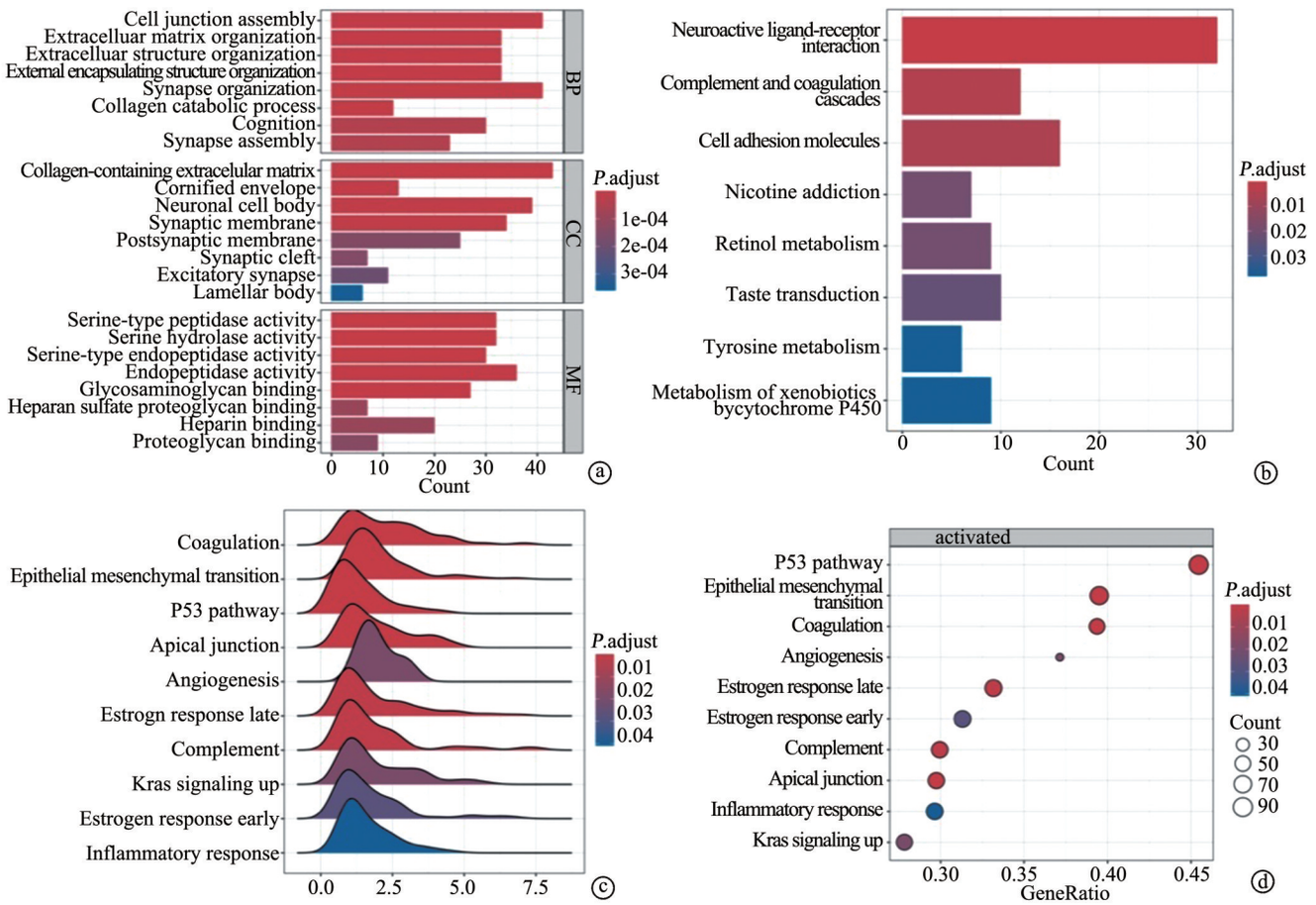
图1 差异表达基因分析

2.2 差异表达基因功能富集

GO富集分析结果包含生物过程(biological process, BP)、细胞组分(cellular component, CC)、分子功能(molecular function, MF)。GO结果表明,差异基因BP涉及细胞连接组装、细胞外基质组织和细胞外结构组织等;CC包括含胶原蛋白的细胞外基质、角质包膜和突触膜等组分;MF包括丝氨酸型肽酶活性、丝氨酸型内肽酶活性及丝氨酸型内肽酶活性等,见图2a。KEGG分析结果显示,差异表达基因主要富集在神经活性配体-受体相互作用、补体和凝血级联反应及细胞黏附分子等通路(图2b)。KEGG富集分析结果显示,上皮间质转化、p53通路、血管生成及补体系统等与癌症相关通路显著上调(图2c、d)。

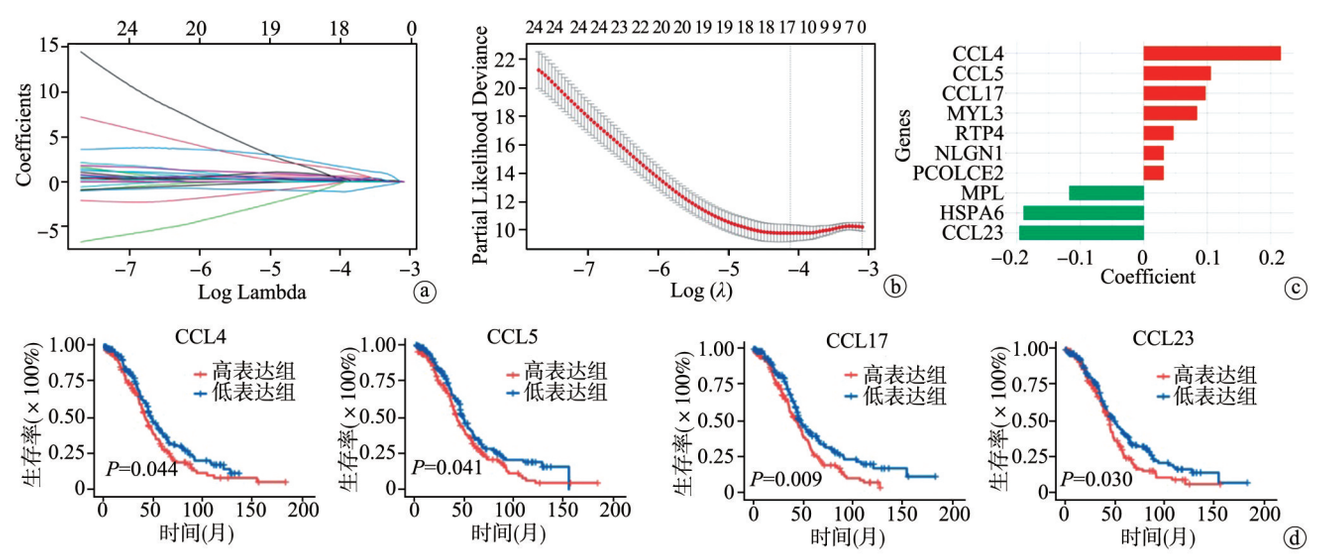
2.3 风险模型构建及生存分析

单变量*Cox*分析用于识别与预后相关的差异表达基因,最终确定了10个与THCA预后相关的基因($P<0.05$),见图3a~c。*Kaplan-Meier*生存曲线显示,10个基因的生存预后显著不同,其中CCL基因家族的高风险组患者的预后明显较差(图3d)。为了评估模型的稳健性,将样本风险值(risk score, RS)中位数作为切割点,*Kaplan-Meier*生存曲线显示,TCGA训练队列(图4a)和完整TCGA队列(图4b)中的高风险组患者的预后显著差于低风险组患者。*ROC*曲线结果显示,该模型在TCGA训练队列中1年、3年和5年的*ROC*曲线下面积(*area under the curve*, *AUC*)分别为0.69、0.71和0.75(图4c),而在完整TCGA队列中分别为0.55、0.66和0.64(图4d)。



a:GO富集分析结果,包括BP、CC和MF;b:KEGG通路富集分析结果;c:GSEA分析显示的差异通路分布;d:GSEA分析中差异通路的气泡图

图2 差异表达基因的功能注释和通路富集分析

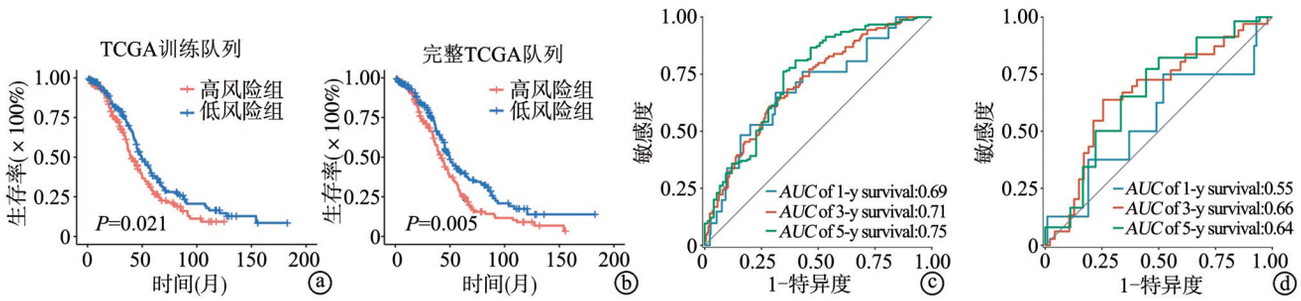


a:LASSO回归模型的λ参数;b:LASSO回归模型的交叉验证曲线;c:最终筛选出的显著基因及其对应的回归系数;d:不同基因高低表达组的生存曲线

图3 基因表达与患者生存分析

2.4 THCA单细胞分析

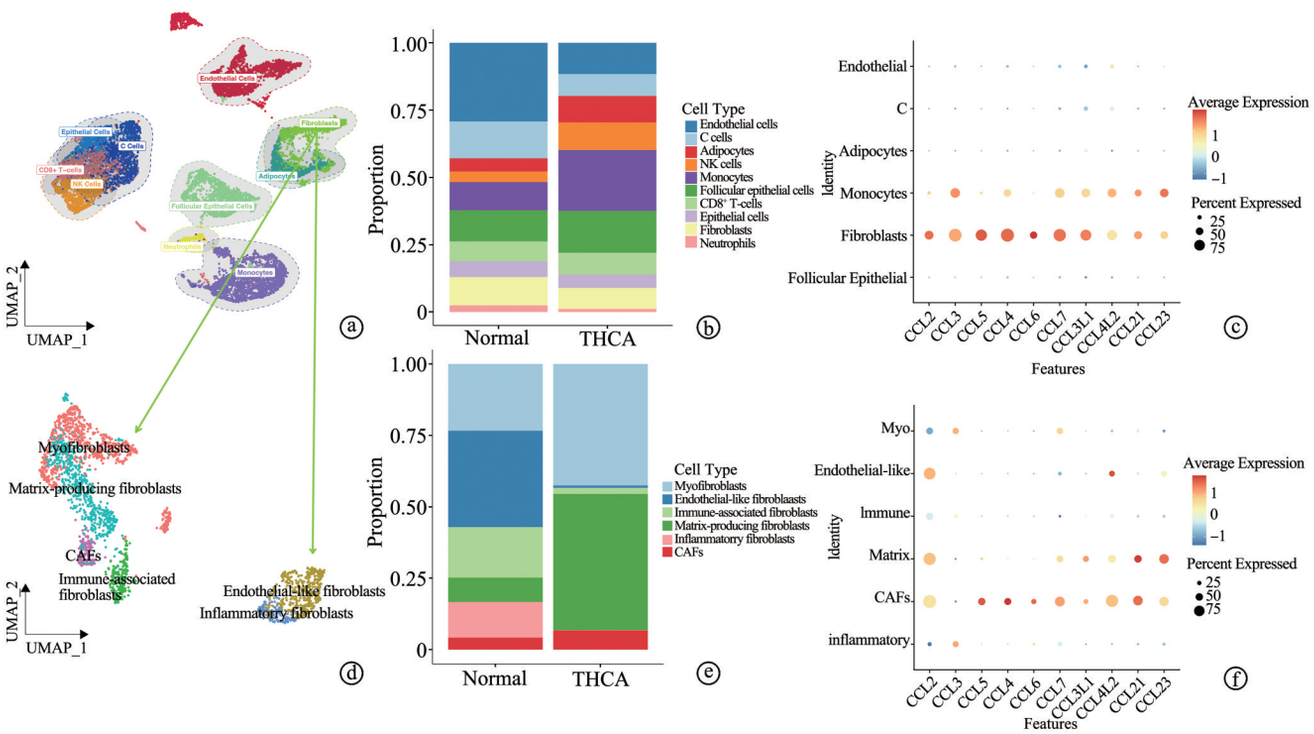
GSE232237数据集经过滤处理得到13 322个细胞,进一步注释得到10种细胞类型(图5a)。结果显示,与癌旁组织相比,THCA组的内皮细胞比例显著降低,而单核细胞和滤泡上皮细胞比例显著上升(图5b)。每个细胞簇的表达模式各有差异(图5c)。



a:TCGA 训练队列中高低风险组的生存曲线;b:整个 TCGA 队列中高低风险组的生存曲线;c:TCGA 训练队列中的 1 年、3 年和 5 年 *ROC* 生存曲线;d:整个 TCGA 队列中的 1 年、3 年和 5 年 *ROC* 生存曲线

图 4 基因表达与患者生存率及预测生存的 *ROC* 曲线分析

CCL 基因家族成员的基因集变异分析(gene set variation analysis, GSVA)表明,CCL 基因在成纤维细胞中的表达较高(图 5c)。进一步对成纤维细胞进行聚类分析,成纤维细胞被分为 6 种类型(图 5d)。与癌旁组织相比,THCA 组中肌成纤维细胞、基质生成成纤维细胞和癌症特异性成纤维细胞的比例显著增加(图 5e)。GSVA 结果显示,CCL 基因在癌症相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)中富集,并且在 THCA 组中显著上调(图 5f)。



a:THCA 数据集中不同细胞类型的聚类;b:不同样本中的细胞比例;c:不同细胞中 CCL 基因的表达;d:成纤维细胞中不同成纤维细胞亚型的聚类;e:不同样本中成纤维细胞亚型的细胞比例;f:不同成纤维细胞亚型的 CCL 基因表达

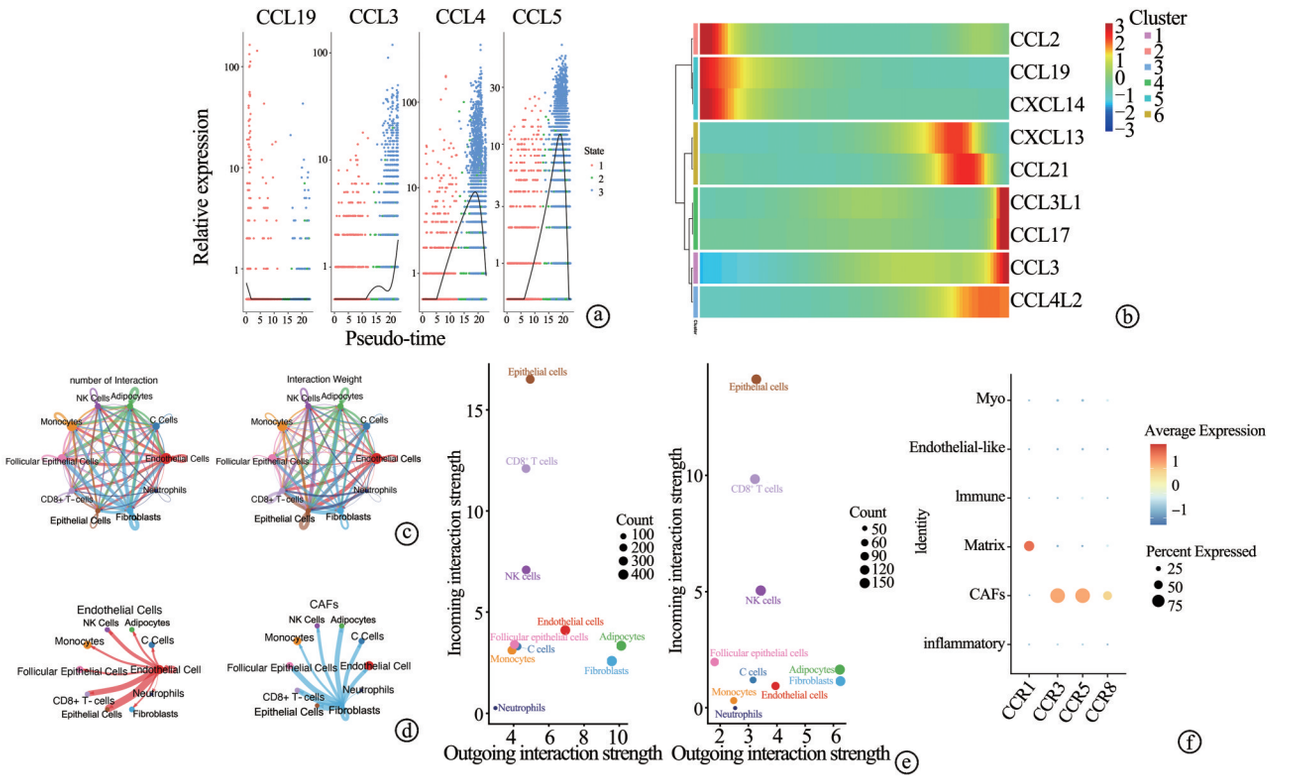
图 5 THCA 的单细胞图谱和 CCL 在细胞上的表达

2.5 拟时序分析和细胞通讯

细胞拟时序结果表明,CCL3、CCL4 和 CCL5 中后期表达显著升高(图 6a)。此外,多个涉及细胞增殖及炎症的基因被激活(图 6b)。细胞通讯结果显示,与其他细胞相比,内皮细胞和成纤维细胞之间的相互作用频率和强度更高(图 6c、d)。通过对不同细胞类型中的 CCL4 受体表达进行分析,结果显示,除了 CCR1 主要在基质生成成纤维细胞表达外,CCL4 受体主要在 CAFs 中表达(图 6e)。进一步 CAFs 互作分析结果显示,CAFs 与各种细胞都有交互作用,尤其是与内皮细胞的细胞通讯(图 6f)。

3 讨论

越来越多的研究表明,趋化因子在肿瘤中通过与特定的 G 蛋白偶联受体结合,参与多种生理和病理过程,包括炎症反应、免疫应答和肿瘤微环境的调节,并



a:CCL基因在拟时序上的表达变化;b:相关基因在不同细胞状态下的热图;c:各细胞类型之间的相互作用数量和权重网络图;d:CAFs与不同细胞之间的相互作用网络图;e:不同类型的纤维细胞中CCL4受体基因的表达点图;f:各细胞类型的输出和输入相互作用强度散点图

图6 细胞拟时序基因表达图谱与细胞通讯

在肿瘤进展中扮演着重要角色[17-19]。肺癌相关研究表明趋化因子通过促进细胞增殖、血管生成和转移微环境形成驱动肿瘤进展[20];趋化因子(如CCL2)在前列腺癌中通过介导肿瘤细胞增殖、迁移与侵袭,激活巨噬细胞浸润及破骨细胞成熟,并协同宿主微环境形成促转移的成骨性骨病变,从而驱动肿瘤进展[20];而胃癌研究则揭示了趋化因子与病毒感染、细胞迁移及预后评估的密切关联[21]。本研究发现THCA中CCL4、CCL5、CCL17和CCL23的表达显著上调,且与患者不良预后存在显著相关性。

研究表明趋化因子在肿瘤免疫微环境调控中具有关键作用[22-23]。CCL2不仅直接促进肝癌细胞活性,还可通过募集单核细胞及肿瘤相关巨噬细胞重塑免疫微环境[24];而乳腺癌中CCL22则通过CCR4受体依赖性机制招募调节性T细胞,形成免疫抑制微环境[25]。本研究发现CCL基因家族与p53信号通路、上皮间质转化及多个免疫相关通路存在显著关联。其中,CCL4作为风险系数最高的成员,其生物学功能通过与主要受体CCR5的特异性结合实现。机制研究揭示,肿瘤微环境中的CCL4通过与细胞表面CCR5受体结合,首先引发受体构象改变并激活G蛋白偶联受体信号转导系统,进而触发MAPK/ERK和PI3K/AKT双信号通路的级联活化;与此同时,该趋化因子还介导肿瘤细胞与CAFs间的病理交互作用[26]。这种由配体-受体互作启动的多维度信号网络激活,特别是通过协调胞内信号转导与细胞间通讯的双重作用机制,构成了THCA中CCL4过表达促进肿瘤进展及不良预后的关键分子基础。

CAFs是肿瘤免疫稳态的关键调节因子,在肿瘤微环境中极为丰富。其通过分泌胶原蛋白、纤维连接蛋白等细胞外基质成分,重塑肿瘤微环境并驱动肿瘤细胞侵袭转移[27]。在肺癌中,CAFs分泌的促炎因子与细胞外基质重塑蛋白协同增强肿瘤细胞的侵袭和转移能力,并作为低氧微环境的关键塑造者促进肿瘤生长[28];而胃癌微环境中的CAFs则通过多因子分泌网络诱导血管新生、免疫抑制等恶性表型,其与肿瘤细胞的交互作用显著增强疾病侵袭性并与不良预后相关[29]。本研究发现THCA中CCL家族基因在CAFs及细胞外基质生成性成纤维细胞中特异性高表达,且CAFs与内皮细胞间的细胞通讯在肿瘤进展中发挥关键调控作用。

综上,趋化因子CCL家族在THCA中的表达与不

良预后密切相关,特别是CCL4通过与CAFs的CCR受体结合激活下游信号通路,进一步促进癌症发展,为理解趋化因子CCL家族在THCA进展中的作用提供了新视角。

[参考文献]

[1] Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17-48. doi: 10.3322/caac.21763.

[2] Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2022, 20(8): 925-951. doi: 10.6004/jnccn.2022.0040.

[3] 罗定远,廖健伟. 甲状腺癌基因检测与临床应用广东专家共识(2020版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2020, 14(3): 161-168. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-0793.2020.03.001.

[4] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The eighth edition AJCC cancer staging manual: continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 93-99. doi: 10.3322/caac.21388.

[5] Aschebrook-Kilfoy B, Ward MH, Sabra MM, et al. Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992—2006[J]. Thyroid, 2011, 21(2): 125-134. doi: 10.1089/thy.2010.0021.

[6] Nguyen LTD, Gunathilake M, Lee J, et al. Association between dietary habits and incident thyroid cancer: a prospective cohort study[J]. Front Nutr, 2023, 10: 1104925. doi: 10.3389/fnut.2023.1104925.

[7] Zeng Y, Ma W, Li L, et al. Identification and validation of eight estrogen-related genes for predicting prognosis of papillary thyroid cancer[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(5): 1668-1684. doi: 10.18632/aging.204582.

[8] Pu W, Shi X, Yu P, et al. Single-cell transcriptomic analysis of the tumor ecosystems underlying initiation and progression of papillary thyroid carcinoma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 6058. doi: 10.1038/s41467-021-26343-3.

[9] Mao J, Zhang Q, Zhang H, et al. Risk factors for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11(5): 265. doi: 10.3389/fendo.2020.00265.

[10] Coca-Pelaz A, Shah JP, Hernandez-Prera JC, et al. Papillary thyroid cancer-aggressive variants and impact on management: a narrative review[J]. Adv Ther, 2020, 37(7): 3112-3128. doi: 10.1007/s12325-020-01391-1.

[11] Liu YH, Zhu L, Zhang ZW, et al. C-C chemokine receptor 5 is essential for conventional NK cell trafficking and liver injury in a murine hepatitis virus-induced fulminant hepatic failure model[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 865. doi: 10.1186/s12967-023-04665-8.

[12] Korbecki J, Olbromski M, Dzięgiel P. CCL18 in the progression of cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(21): 7955. doi: 10.3390/ijms21217955.

[13] Mollica Poeta V, Massara M, Capucetti A, et al. Chemokines and chemokine receptors: new targets for cancer immunotherapy[J]. Front Immunol, 2019, 10(3): 379. doi: 10.3389/fimmu.2019.00379.

[14] Venteicher AS, Tirosh I, Hebert C, et al. Decoupling genetics, lineages, and microenvironment in IDH-mutant gliomas by single-cell RNA-seq[J]. Science, 2017, 355(6332): eaai8478. doi: 10.1126/science.aai8478.

[15] Kong SL, Li G, Loh SL, et al. Cellular reprogramming by the conjoint action of ERα, FOXA1, and GATA3 to a ligand-inducible growth state[J]. Mol Syst Biol, 2011, 7(8): 526. doi: 10.1038/msb.2011.59.

[17] 赵永馨,周陈静雯,刘 畅,等. CXCL9、CXCL10、CXCL11/CXCR3轴在调控肿瘤及治疗方面的作用[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(8): 1148-1152.

[18] 张博华,徐 艳,张 松,等. CXC型趋化因子配体10与12在胆囊癌组织中的表达水平及在肿瘤侵袭中的作用机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(11): 2260-2265. doi: 10.12449/JCH241120.

[19] Zhang J, Lu Y, Pienta KJ. Multiple roles of chemokine (C-C motif) ligand 2 in promoting prostate cancer growth[J]. J Natl Cancer Inst, 2010, 102(8): 522-528. doi: 10.1093/jnci/djq044.

[20] Kadomoto S, Izumi K, Mizokami A. The CCL20-CCR6 axis in cancer progression[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5186. doi: 10.3390/ijms21155186.

[21] Ryu H, Baek SW, Moon JY, et al. C-C motif chemokine receptors in gastric cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2018, 8(1): 3-8. doi: 10.3892/mco.2017.1470.

[22] Wang T, Wei Y, Tian L, et al. C-C motif chemokine ligand 5 (CCL5) levels in gastric cancer patient sera predict occult peritoneal metastasis and a poorer prognosis[J]. Int J Surg, 2016, 32: 136-142. doi: 10.1016/j.ijsu.2016.07.008.

[23] Mu L, Hu S, Li G, et al. Characterization of the prognostic values of CXCL family in epstein-barr virus associated gastric cancer[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 2218140. doi: 10.1155/2022/2218140.

[24] Mukaida N, Sasaki SI, Baba T. CCL4 signaling in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1231: 23-32. doi: 10.1007/978-3-030-36667-4_3.

[25] Böttcher JP, Bonavita E, Chakravarty P, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control[J]. Cell, 2018, 172(5): 1022-1037. e14. doi: 10.1016/j.cell.2018.01.004.

[26] Korbecki J, Grochans S, Gutowska I, et al. CC chemokines in a tumor: a review of pro-cancer and anti-cancer properties of receptors CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, and CCR10 Ligands[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(20): 7619. doi: 10.3390/ijms21207619.

[27] Mao X, Xu J, Wang W, et al. Crosstalk between cancer-associated fibroblasts and immune cells in the tumor microenvironment: new findings and future perspectives[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 131. doi: 10.1186/s12943-021-01428-1.

[28] Grout JA, Sirven P, Leader AM, et al. Spatial positioning and matrix programs of cancer-associated fibroblasts promote T-cell exclusion in human lung tumors[J]. Cancer Discov, 2022, 12(11): 2606-2625. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-1714.

[29] Li X, Sun Z, Peng G, et al. Single-cell RNA sequencing reveals a pro-invasive cancer-associated fibroblast subgroup associated with poor clinical outcomes in patients with gastric cancer[J]. Theranostics, 2022, 12(2): 620-638. doi: 10.7150/thno.60540.

(编辑:贺绍梅)