

# 消化道泛癌中BGN的表达水平及其意义分析

刘勇青<sup>1</sup>, 吴科俊<sup>2</sup>, 刘泽华<sup>2</sup>, 李宗宇<sup>2</sup>, 黄贝贝<sup>2</sup>, 熊坤桦<sup>2</sup>, 唐欢欢<sup>2</sup>, 陈 罡<sup>2</sup>, 曾达通<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>南宁市第六人民医院病理科, 广西 南宁

<sup>2</sup>广西医科大学第一附属医院病理科, 广西 南宁

<sup>3</sup>玉林市红十字会医院病理科, 广西 玉林

收稿日期: 2025年12月27日; 录用日期: 2026年1月21日; 发布日期: 2026年1月29日

## 摘要

目的: 系统分析双糖链蛋白聚糖(Biglycan, BGN)在消化道肿瘤中的表达特征。方法: 通过整合多中心高通量转录组测序数据, 系统分析BGN在消化道泛癌(食管癌(Esophageal Cancer, ESCA)、胃癌(Gastric Cancer, GC)、结直肠癌(Colorectal Cancer, CRC))中的表达模式; 采用成簇规律间隔短回文重复序列(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats, CRISPR)基因敲除技术评估BGN缺失对消化道泛癌细胞生长的影响; 结合癌症基因组变异分析和生存分析方法评估BGN突变的临床意义。运用单细胞测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)技术解析BGN在消化道肿瘤免疫微环境中的作用; 通过免疫浸润反卷积算法分析BGN表达与免疫细胞浸润数量的关联性。采用功能富集分析方法探究BGN在消化道肿瘤连续谱中的作用机制及相关信号通路。结果: BGN mRNA在消化道泛癌中均呈现统一的上调表达模式: 食管癌标准化均值差(Standardized Mean Difference, SMD)为2.49 (95% CI: 2.31~2.67,  $p < 0.01$ )、胃癌SMD为1.60 (95% CI: 1.50~1.69,  $p < 0.01$ )、结直肠癌SMD为1.34 (95% CI: 1.26~1.42,  $p < 0.01$ ), 呈现从上消化道到下消化道的梯度表达特征。敲除BGN后, 消化道泛癌细胞系增殖均受到抑制, 显示BGN在消化道肿瘤系统中的统一促癌作用。消化道泛癌中均存在BGN高频突变, 以扩增为主。在免疫微环境层面, BGN在消化道不同部位肿瘤的微环境细胞中均有表达, 与CD8<sup>+</sup>T细胞、中性粒细胞和巨噬细胞的浸润数量呈正相关。富集分析显示, BGN相关基因主要富集于细胞周期、DNA复制等肿瘤共性通路, 体现了消化道肿瘤的共同生物学特征。结论: BGN可能通过统一的分子机制在消化道泛癌中发挥促癌作用。

## 关键词

双糖链蛋白聚糖, 消化道泛癌, CRISPR, 泛癌分析, 单细胞测序

# Analysis of BGN Expression Levels and Their Significance in Pan-Gastrointestinal Cancer

Yongqing Liu<sup>1</sup>, Kejun Wu<sup>2</sup>, Zehua Liu<sup>2</sup>, Zongyu Li<sup>2</sup>, Beibei Huang<sup>2</sup>, Kunhua Xiong<sup>2</sup>, Huanhuan Tang<sup>2</sup>, Gang Chen<sup>2</sup>, Datong Zeng<sup>3\*</sup>

\*通讯作者。

文章引用: 刘勇青, 吴科俊, 刘泽华, 李宗宇, 黄贝贝, 熊坤桦, 唐欢欢, 陈罡, 曾达通. 消化道泛癌中 BGN 的表达水平及其意义分析[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 61-72. DOI: 10.12677/acm.2026.162362

<sup>1</sup>Department of Pathology, The Sixth People's Hospital of Nanning, Nanning Guangxi

<sup>2</sup>Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning Guangxi

<sup>3</sup>Department of Pathology, Red Cross Hospital of Yulin City, Yulin Guangxi

Received: December 27, 2025; accepted: January 21, 2026; published: January 29, 2026

## Abstract

**Objective:** To systematically analyze the expression characteristics of Biglycan (BGN) in gastrointestinal tumors. **Methods:** By integrating multi-center high-throughput transcriptomic sequencing data, we systematically analyzed BGN expression patterns in pan-gastrointestinal cancers (Esophageal Cancer (ESCA), Gastric Cancer (GC), and Colorectal Cancer (CRC)). Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) gene knockout technology was employed to evaluate the impact of BGN deficiency on pan-gastrointestinal cancer cell growth. Cancer genomic variation analysis, combined with survival analysis methods, was used to assess the clinical significance of BGN mutations. Single-cell sequencing (scRNA-seq) technology was utilized to elucidate the role of BGN in the gastrointestinal tumor immune microenvironment. The association between BGN expression and immune cell infiltration levels was analyzed through immune infiltration deconvolution algorithms. Functional enrichment analysis methods were adopted to explore BGN's mechanisms of action and related signaling pathways across the gastrointestinal tumor spectrum. **Results:** BGN mRNA exhibited a unified upregulated expression pattern across pan-gastrointestinal cancers: esophageal cancer showed a Standardized Mean Difference (SMD) of 2.49 (95% CI: 2.31~2.67,  $p < 0.01$ ), gastric cancer showed an SMD of 1.60 (95% CI: 1.50~1.69,  $p < 0.01$ ), and colorectal cancer showed an SMD of 1.34 (95% CI: 1.26~1.42,  $p < 0.01$ ), demonstrating a gradient expression pattern from the upper to lower gastrointestinal tract. Following BGN knockout, proliferation was inhibited in all pan-gastrointestinal cancer cell lines, indicating BGN's unified oncogenic role across the gastrointestinal tumor system. High-frequency BGN mutations were present in all pan-gastrointestinal cancers, predominantly amplifications. At the immune microenvironment level, BGN was expressed in microenvironmental cells across different gastrointestinal tumor sites and showed positive correlations with CD8<sup>+</sup> T cell, neutrophil, and macrophage infiltration levels. Enrichment analysis revealed that BGN-related genes were primarily enriched in tumor-associated pathways such as cell cycle and DNA replication, reflecting common biological characteristics of gastrointestinal tumors. **Conclusion:** BGN may exert oncogenic effects in pan-gastrointestinal cancers through unified molecular mechanisms.

## Keywords

Biglycan, Pan-Gastrointestinal Cancer, CRISPR, Pan-Cancer Analysis, Single-Cell Sequencing

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

癌症已成 21 世纪全球公共卫生领域的头号劲敌, 其中消化道恶性肿瘤因其高发态势与致死风险持续引发社会各界高度关注。国家癌症中心数据显示, 2022 年中国新发恶性肿瘤 482.47 万例, 消化道上皮源性恶性肿瘤始终占据死亡率榜单前列。食管癌(Esophageal Cancer, ESCA)、胃癌(Gastric Cancer, GC)、结

直肠癌(Colorectal Cancer, CRC)的粗死亡率分别为 13.28/10 万、18.44/10 万、17.00/10 万, 在癌症死因顺位中位列第五、第三、第四位[1] [2]。

从发育生物学角度分析, 消化道从口腔到肛门构成一个完整的管道系统, 在胚胎发育过程中主要起源于内胚层, 具有共同的胚胎学基础[3]。这种胚胎同源性决定了消化道不同部位在组织学结构、生理功能和病理改变方面存在内在关联性。消化道各段上皮细胞均具有快速更新的特点, 其干细胞池的调控机制、信号转导通路以及肿瘤发生的分子基础存在显著相似性[4] [5]。基于这一生物学基础, 消化道肿瘤在分子水平上可能共享某些关键的驱动因子和调控网络, 为“泛消化道癌”的整体研究提供了重要的理论支撑。消化道肿瘤的发生与发展是一个极为复杂的过程, 不仅与肿瘤细胞自身的异常增殖、侵袭特性密切相关, 还受到细胞外基质(Extracellular Matrix, ECM)的深度调控[6] [7]。ECM 在消化道肿瘤中呈现出异常表达, 可以通过多种分子机制调控癌症增殖, 重塑肿瘤微环境影响肿瘤细胞的迁移与转移[8] [9]。相关 ECM 成分已被证实可作为标识消化道肿瘤的重要生物学指标[10] [11]。

而双糖链蛋白聚糖(Biglycan, BGN)是 ECM 的重要组成部分, 属于富含亮氨酸的小蛋白多糖(Small Proteoglycans, SLRP) I 类[12]。BGN 可直接激活致癌信号通路, 或通过激活促炎信号通路间接作用, 进而推动癌细胞增殖[13]。尽管已有研究关注 BGN 在消化道肿瘤中的作用, 但现有研究存在明显局限性: 首先, 既往研究均局限于消化道单一部位肿瘤的分析, 缺乏基于胚胎同源性理论的整体性研究; 其次, 研究方法单一, 多数仅基于单一技术平台或小样本分析, 缺乏多维度、大样本的系统性验证; 第三, 缺乏从消化道肿瘤连续谱角度的机制解析, 未能揭示 BGN 在消化道系统中的统一调控模式; 第四, 缺乏基于多中心数据的综合分析, 研究结果的外推性和可靠性有待验证[14]-[16]。

基于消化道的胚胎同源性和功能一体性, 研究整合多中心、多平台的高通量数据, 采用多维度分析策略, 旨在系统阐释 BGN 在消化道肿瘤连续谱中的作用机制。因此, 本研究基于胚胎发育生物学理论, 整合多中心高通量转录组数据, 结合功能基因组学、免疫基因组学等多维度分析方法, 系统研究 BGN 在消化道泛癌中的表达模式, 深入解析其与消化道肿瘤系统增殖的关系, 并通过功能富集分析揭示 BGN 在消化道肿瘤的潜在生物学行为。

## 2. 材料和方法

### 2.1. 基于消化道肿瘤的 BGN mRNA 水平系统分析

为分析 BGN mRNA 在消化道肿瘤及对应非癌对照组织中的转录水平差异, 本研究首先检索基因表达综合数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)、序列读取档案库(Sequence Read Archive, SRA)、ArrayExpress 数据库(ArrayExpress Database, ArrayExpress)、癌症基因组图谱数据库/基因型 - 组织表达数据库(The Cancer Genome Atlas/Gene Tissue Expression, TCGA/GTEX)等高通量数据库, 获取上述癌种及非癌对照组织的 mRNA 表达数据。纳入数据需满足以下标准: ① 样本来源于人类组织且包含 mRNA 表达数据, 排除细胞系来源; ② 同时包含 ESCA、GC、CRC 及相应非癌对照组织的对照样本, 且各类样本数量均超过 3; ③ 样本未经过药物、放疗、基因干扰或过表达等人为干预。对于纳入的 ESCA、GC、CRC 表达矩阵, 先进行  $\log_2(x + 1)$  转换, 合并相同基因芯片平台(Gene Expression Omnibus Platform, GPL)的表达矩阵后, 使用 R 语言的 sva 包消除批次效应。应用 sva 算法时, 输入合并后的 ESCA、GC、CRC mRNA 表达矩阵及各数据集的批次信息, 采用参数经验贝叶斯框架(par.prior = T), 最终输出经批次效应校正的表达矩阵。

### 2.2. 敲除 BGN 对消化道肿瘤细胞的潜在影响

为明确 BGN 对消化道肿瘤细胞生长的影响, 本研究利用肿瘤细胞依赖性图谱(Cancer Dependency

Map Database, DepMap)数据库(<https://depmap.org/portal/>)进行成簇规律间隔短回文重复序列(Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats knockout screen, CRISPR)敲除筛选, 敲除 ESCA、GC、CRC 细胞系中的 BGN, 采用 CERES 算法计算效应评分, 评估 BGN 敲除对上述细胞系的影响。评分为负值, 表示在敲除 BGN 基因后 ESCA、GC、CRC 细胞生长受到了抑制。

### 2.3. BGN 突变的临床意义预测

为探讨 BGN 基因变异在消化道肿瘤中的临床意义, 本研究利用癌症基因组学门户网站数据库(cBio Cancer Genomics Portal Database, cBioPortal)数据库(<https://www.cbioportal.org/>)通过 OncoPrint 整理 ESCA、GC、CRC 样本中 BGN 的突变频率并分析 ESCA、GC、CRC 患者的 BGN 突变与生存关系, 采用卡普兰-迈尔法(Kaplan-Meier, KM)法评估 ESCA、GC、CRC 患者的预后。

### 2.4. 单细胞测序分析消化道肿瘤中 BGN 的表达情况

为明确消化道肿瘤免疫微环境的构成, 本研究基于肿瘤单细胞数据库 2 (Tumor Immune Single-cell Hub 2, TISCH2) (<http://tisch.comp-genomics.org/>), 选取消化道肿瘤相关数据集(GSE154763, GSE167297, GSE166555)进行单细胞测序(single-cell RNA sequencing, scRNA-seq)分析并探究 BGN 基因在消化道肿瘤免疫微环境中的表达特征。

### 2.5. 分析 BGN 表达与免疫细胞浸润数量的相关性

采用免疫浸润反卷积算法分析 BGN 表达与消化道泛癌免疫细胞浸润数量的系统性关联。重点分析 BGN 与 CD8<sup>+</sup> T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞在消化道不同部位肿瘤中的浸润数量相关性, 探讨其在消化道肿瘤免疫微环境中的统一调控作用[17]。

### 2.6. 探讨 BGN 在消化道肿瘤中的分子机制

使用 Meta 包筛选 ESCA、GC、CRC 样本中高表达和低表达基因, 确定 BGN 正相关和负相关基因, 最后取高表达基因与正相关基因、低表达基因与负相关基因交集, 得到 BGN 正共表达基因和负共表达基因。使用以下标准: 1) 基因在不少于 3 项研究中表达, 2) 标准化均值差(Standardized Mean Difference, SMD) > 0, 3) 95%置信区间(Confidence Interval, CI) 与 0 不重叠。利用 clusterProfiler 对正表达基因和负表达基因的交集基因进行基因本体(Gene Ontology enrichment analysis, GO)富集分析和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes pathway analysis, KEGG)通路分析。

### 2.7. 统计学分析

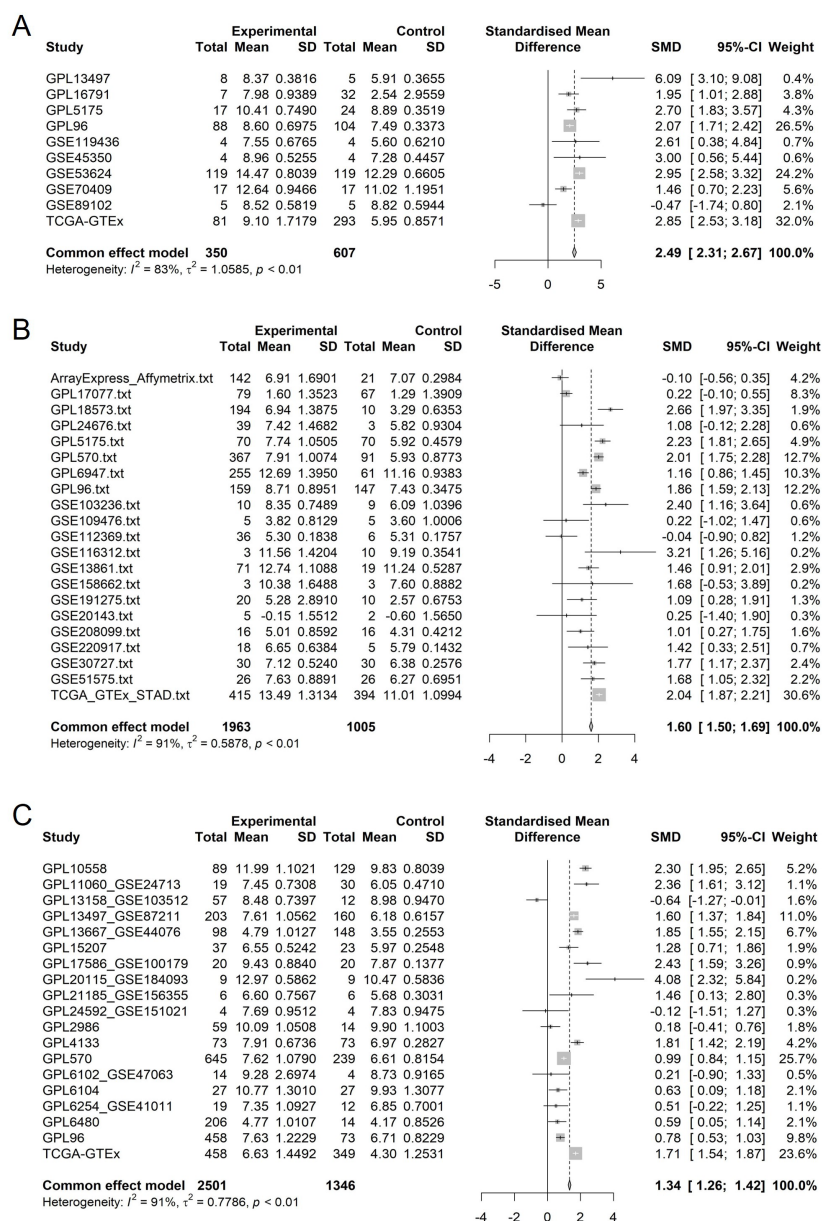
本研究的统计分析均在 Stata 16.0 软件中完成, 以  $p < 0.05$  为差异具有统计学意义。其中, SMD 通过 Stata 16.0 计算; 当  $p < 0.05$  且  $I^2 > 50\%$ 提示存在显著异质性时, 采用随机效应模型计算 SMD; 否则采用固定效应模型。

## 3. 结果

### 3.1. BGN mRNA 在消化道肿瘤组织中的表达上调

本研究从 GEO、SRA、ArrayExpress、TCGA/GTEX 数据库共收集 18 个 ESCA、GC、CRC 相关数据集(图 1)。随机效应模型森林图显示, BGN mRNA 在 ESCA 中表达显著升高(SMD = 2.49, 95% CI: 2.31~2.67,  $p < 0.01$ ,  $I^2 = 83\%$ ) (图 1(A))。BGN mRNA 在 GC 中表达显著升高(SMD = 1.60, 95% CI: 1.50~1.69,  $p < 0.01$ ,

$I^2 = 91\%$ ) (图 1(B))。BGN mRNA 在 CRC 中表达明显升高(SMD = 1.34, 95% CI: 1.26~1.42,  $p < 0.01$ ,  $I^2 = 91\%$ ) (图 1(C))。这些结果表明, BGN mRNA 在 ESCA、GC、CRC 组织中均呈显著高表达。

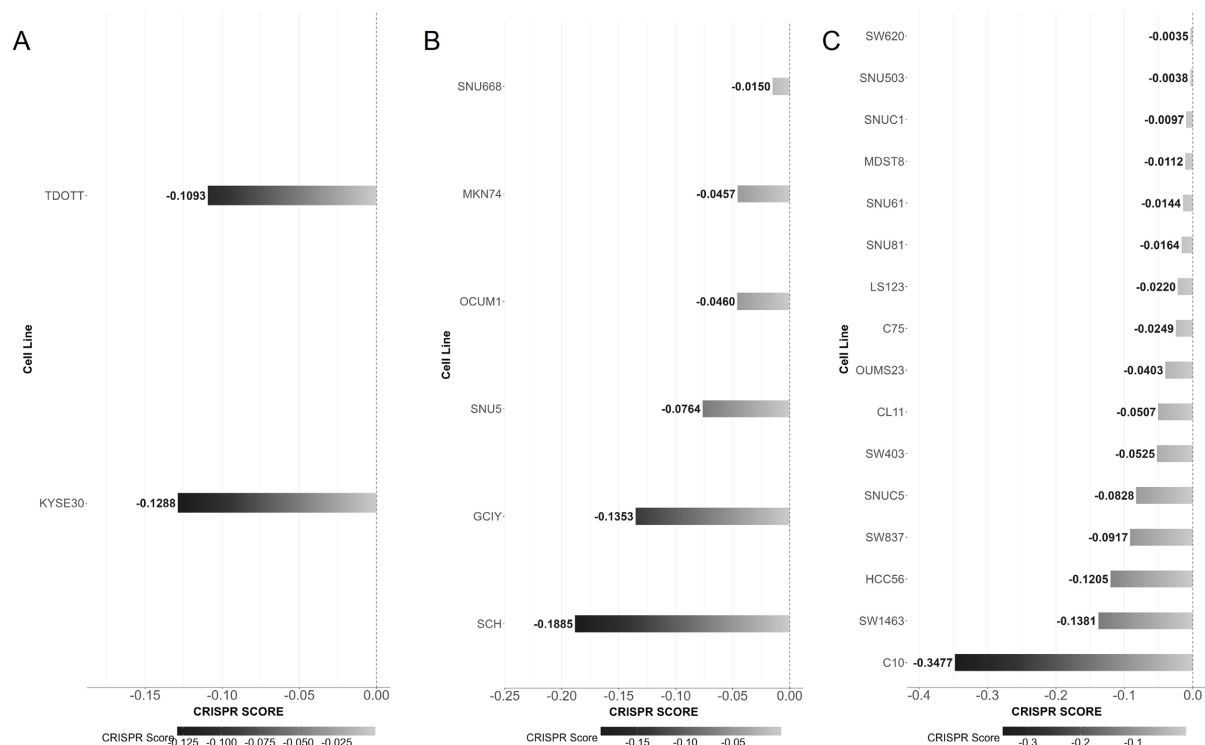


**Figure 1.** SMD forest plot for BGN mRNA expression: (A) SMD forest plot for ESCA; (B) SMD forest plot for GC; (C) SMD forest plot for CRC

**图 1.** BGN mRNA 表达的标准平均差森林图: (A) ESCA 的标准平均差森林图; (B) GC 的标准平均差森林图; (C) CRC 的标准平均差森林图

### 3.2. BGN 促进消化道肿瘤细胞生长

本项研究采用 CRISPR knockout screen 技术, 探讨了 BGN 缺失对 ESCA、GC、CRC 增殖能力的潜在影响。对 2 株 ESCA、6 株 GC 及 16 株 CRC 细胞系进行 BGN 敲除后, 基因效应评分分析显示, BGN 缺失可抑制上述细胞系的增殖活性(图 2)。



**Figure 2.** Dependency score of BGN in digestive tract tumors: (A) ESCA dependency score; (B) GC dependency score; (C) CRC dependency score

**图 2.** BGN 在消化道肿瘤中的依赖性评分: (A) ESCA 依赖性评分; (B) GC 依赖性评分; (C) CRC 依赖性评分

### 3.3. BGN 突变的临床意义预测

为了阐明 BGN 在肿瘤进展中的突变特征和生物学功能, 我们利用 cBioPortal 数据库讨论了消化道肿瘤中 BGN 的遗传改变。结果显示, ESCA 携带 BGN 突变频率最高(4.4%), 主要表现为扩增。此外, 在 GC 和 CRC 中也发现了高频率的 BGN 突变, 主要是扩增形式(图 3(A))。BGN 突变与泛消化道癌患者临床生存期之间的关系, 发现 BGN 基因突变与总生存期无明显关联(图 3(B))。

### 3.4. 消化道肿瘤的免疫微环境特征

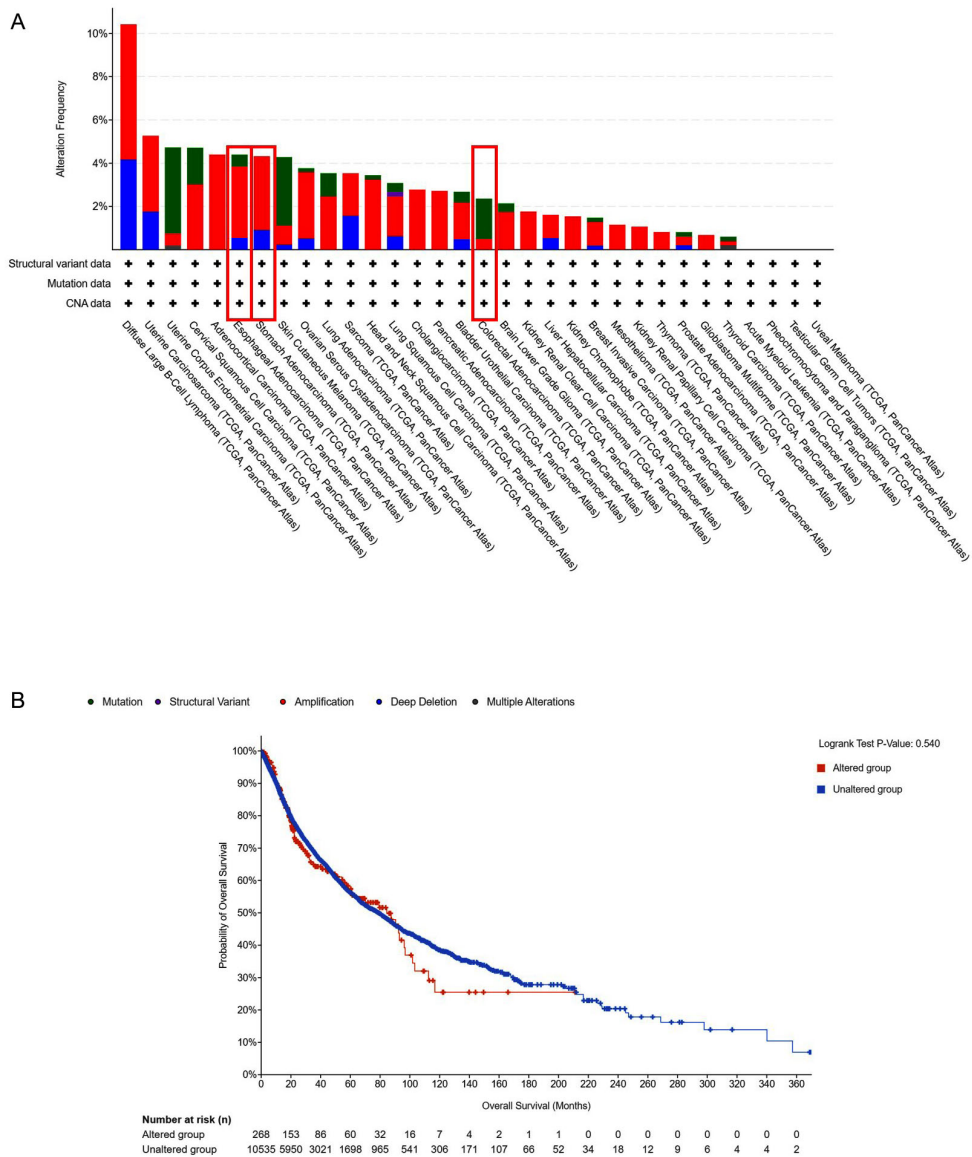
本研究通过 scRNA-seq 分析明确了消化道肿瘤的免疫微环境特征, 如图 4 所示, ESCA 组织的免疫微环境主要包含巨噬细胞、肥大细胞及树突状细胞, GC 组织的免疫微环境主要由 CD8<sup>+</sup> T、B 细胞、巨噬细胞、上皮细胞、成纤维细胞等构成, CRC 组织的免疫微环境则以上皮细胞、树突状细胞、巨噬细胞、成纤维细胞等为主要成分。进一步分析显示, BGN 在 ESCA 中主要表达于巨噬细胞, 而在 GC 和 CRC 中则主要表达于成纤维细胞。

### 3.5. BGN 表达与消化道肿瘤免疫细胞浸润数量的相关性

使用 TIMER 2.0 数据库分析 BGN 表达与消化道肿瘤免疫细胞浸润数量的相关性, 包括 CD8<sup>+</sup> T 细胞、中性粒细胞和巨噬细胞。结果显示: 在 ESCA 中, BGN 与 CD8<sup>+</sup> T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞浸润数量均成正相关( $Rho > 0.1, p < 0.05$ ) (图 5(A)~(C)); 在 GC 中, BGN 与 CD8<sup>+</sup> T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞浸润数量均成正相关( $Rho > 0.1, p < 0.05$ ) (图 5(D)~(F)); 在 CRC 中, BGN 与 CD8<sup>+</sup> T、中性粒细胞和巨噬细胞浸润数量均成正相关( $Rho > 0.1, p < 0.05$ ) (图 5(G)~(I))。

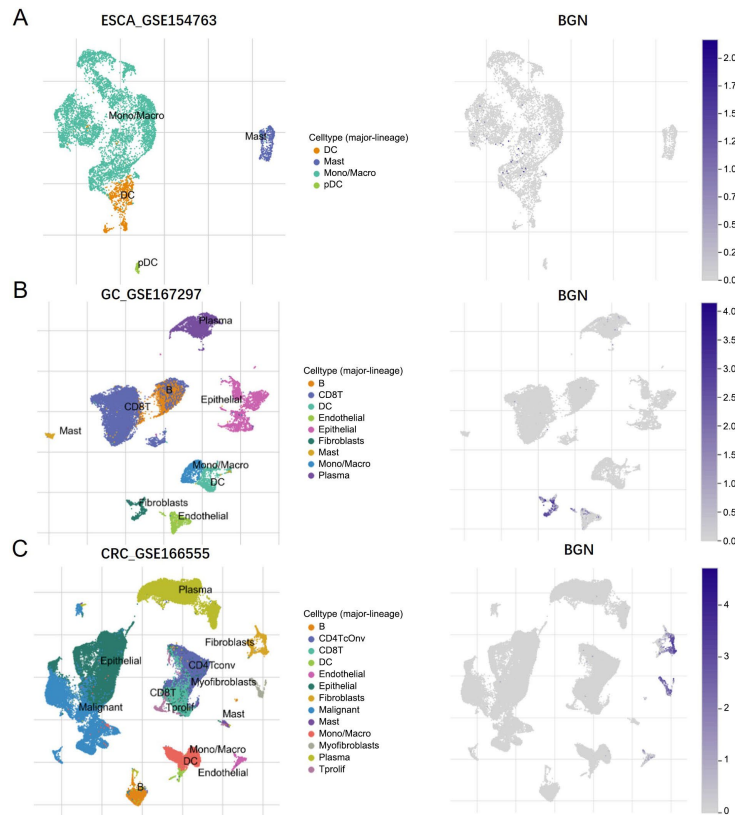
### 3.6. BGN 在消化道组织中的信号通路分析

为了进一步揭示 BGN 在消化道肿瘤中的致病机制，本研究通过构建通路分析图确定了与 BGN 相关的作用机制。负共表达基因中，通过 GO 分析，发现多个关键的生物过程显著富集，包括脂肪酸代谢过程和碳酸代谢过程；细胞成分主要涉及肌纤维膜和轴突；在分子功能方面，显著富集于氧化还原酶活动和类固醇结合(图 6(A))。此外，KEGG 通路分析表明，脂肪酸降解和矿物质吸收通路在 BGN 相关机制中也扮演了重要角色(图 6(B))；正共表达基因中，通过 GO 分析，发现多个关键的生物过程显著富集，包括染色质分离和核分裂；细胞成分主要涉及染色质区域和致密染色体；在分子功能方面，显著富集于 ATP 的水解反应和结合 DNA 的催化反应(图 6(C))。此外，KEGG 通路分析表明，细胞周期和 DNA 复制通路在 BGN 相关机制中也扮演了重要角色(图 6(D))。

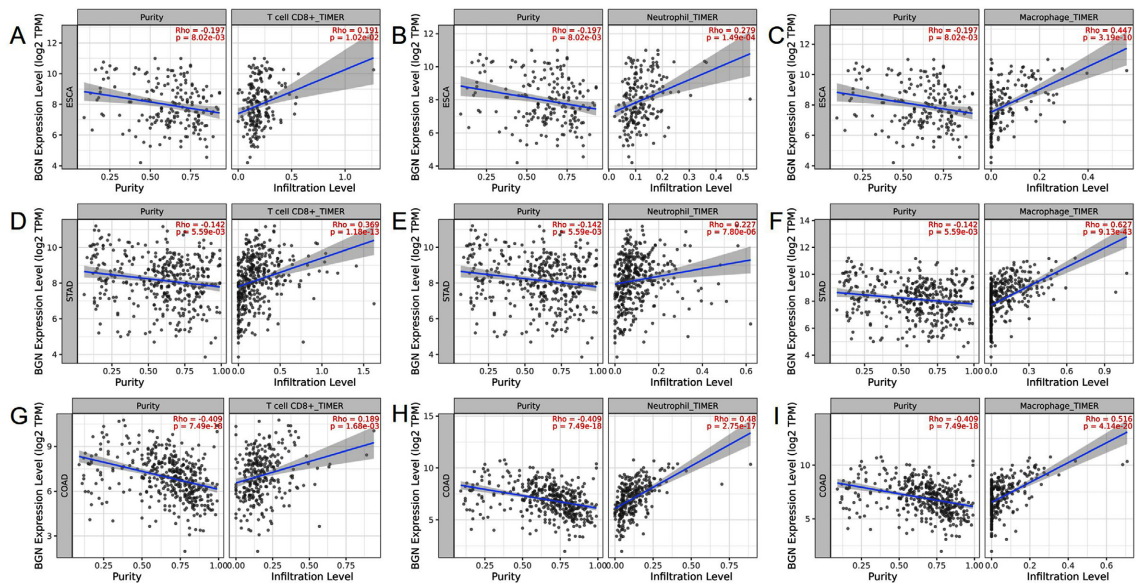


**Figure 3.** Analysis of the relationship between BGN mutation frequency and clinical prognosis: (A) BGN mutation frequency and types; (B) Impact of BGN mutation on the prognosis of digestive tract tumors

**图 3.** BGN 突变频率与临床预后的关系分析：(A) BGN 突变频率及形式；(B) BGN 突变对消化道肿瘤预后的影响



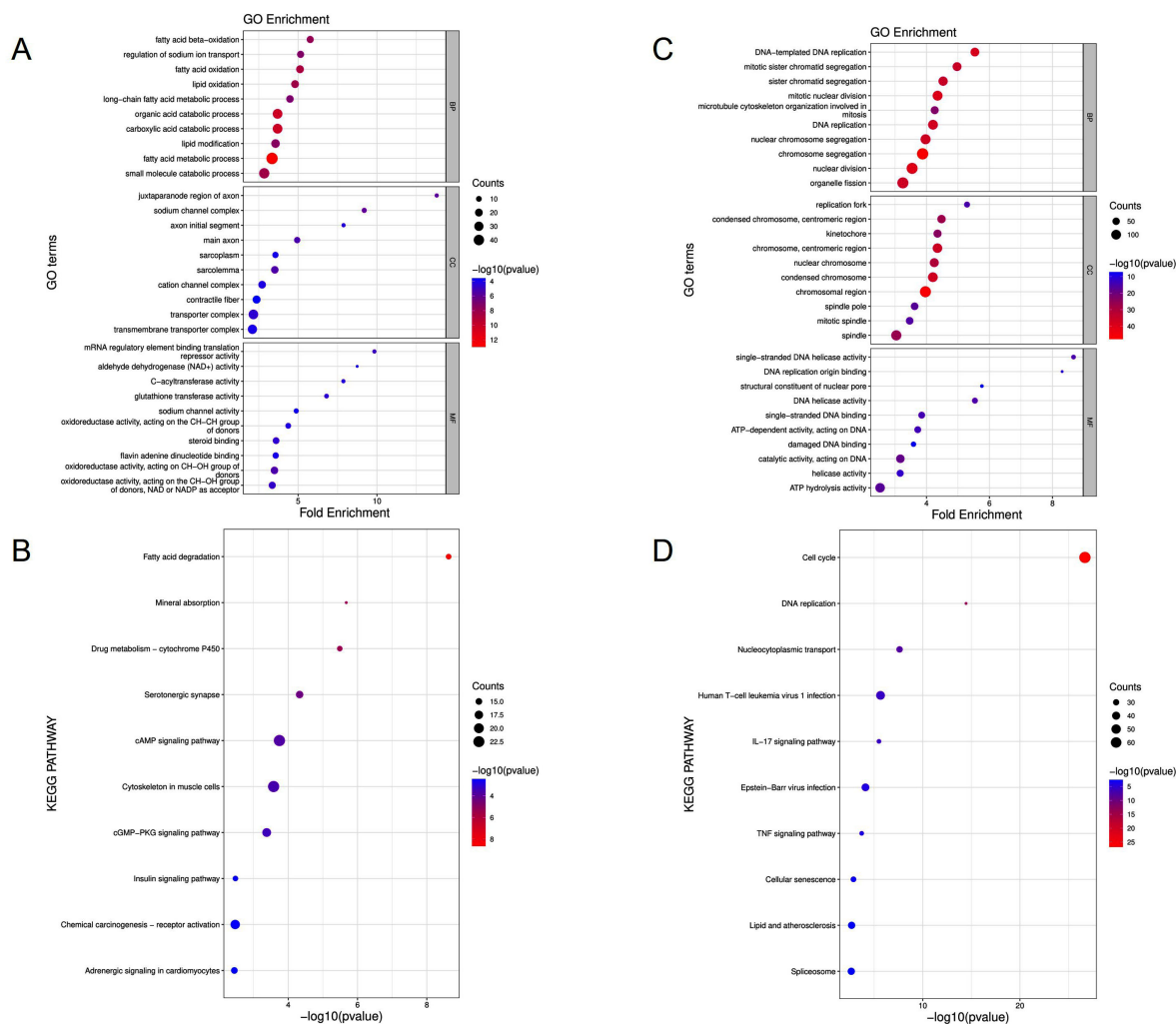
**Figure 4.** Immune microenvironment status in digestive tract tumors: (A) ESCA tissues; (B) GC tissues; (C) CRC tissues  
**图 4.** 消化道肿瘤免疫微环境状况: (A) ESCA 组织; (B) GC 组织; (C) CRC 组织



**Figure 5.** Correlation between BGN and tumor-infiltrating immune cells in digestive tract tumors: (A) ESCA CD8<sup>+</sup> T cells; (B) ESCA neutrophils; (C) ESCA macrophages; (D) GC CD8<sup>+</sup> T cells; (E) GC neutrophils; (F) GC macrophages; (G) CRC CD8<sup>+</sup> T cells; (H) CRC neutrophils; (I) CRC macrophages

**图 5.** BGN 在消化道与肿瘤免疫浸润细胞的相关性: (A) ESCA CD8<sup>+</sup> T 细胞; (B) ESCA 中性粒细胞; (C) ESCA 巨噬细胞; (D) GC CD8<sup>+</sup> T 细胞; (E) GC 中性粒细胞; (F) GC 巨噬细胞; (G) CRC CD8<sup>+</sup> T 细胞; (H) CRC 中性粒细胞; (I) CRC 巨噬细胞





**Figure 6.** Gene enrichment analysis: (A) GO enrichment analysis of positively co-expressed genes; (B) KEGG enrichment analysis of positively co-expressed genes; (C) GO enrichment analysis of negatively co-expressed genes; (D) KEGG enrichment analysis of negatively co-expressed genes

**图 6.** 基因富集分析: (A) 正共表达基因 GO 富集分析; (B) 正共表达基因 KEGG 富集分析; (C) 负共表达基因 GO 富集分析; (D) 负共表达基因 KEGG 富集分析

## 4. 讨论

本研究基于消化道的胚胎同源性和功能连续性, 提出“消化道泛癌”的概念, 系统阐释了 BGN 在消化道肿瘤连续谱中的作用机制。研究整合多维度数据, 揭示了 BGN 在消化道泛癌中的系统性表达特征和统一的促癌机制。

起源于内胚层的消化道在发育过程中形成一个功能连续的管道系统且各段上皮细胞具有共同的干细胞调控机制、相似的信号转导通路以及一致的肿瘤发生分子基础[4]。BGN 在消化道泛癌中呈现统一的高表达模式, 且呈现从上消化道到下消化道的梯度分布特征, 这一分布规律或与肠道菌群介导的微环境梯度调控, 以及 Wnt 信号通路的区域化梯度效应密切相关[18]。这种表达模式与消化道的胚胎发育时序高度一致, 为消化道泛癌的生物连续性提供了重要证据。BGN 作为 ECM 的关键成分, 其在消化道泛癌中的系统性高表达可能与消化道组织的结构特点密切相关。消化道壁由内到外包括黏膜层、黏膜下层、肌层和浆膜层, 各层均含有丰富的 ECM 成分[19]。BGN 的异常表达可能通过重塑消化道壁的 ECM 结构,

为肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移提供微环境支持。

CRISPR 敲除证实了 BGN 在消化道泛癌细胞系中的统一促癌作用,这一发现具有重要的生物学意义。从分子机制角度分析, BGN 的表达水平与细胞周期相关通路的活性密切相关,提示其可能参与了对细胞增殖的调控,但具体分子机制有待进一步实验证实。富集分析显示, BGN 正相关基因主要富集于细胞周期和 DNA 复制通路,这些通路在消化道肿瘤的发生发展中发挥核心作用。消化道上皮细胞具有快速更新的生理特点,其细胞周期调控机制的紊乱是消化道肿瘤发生的重要因素[20]。BGN 可能通过调控细胞周期蛋白的表达,促进消化道肿瘤细胞从 G1 期向 S 期转换,加速 DNA 复制进程[21]。

其次, BGN 通过重塑消化道肿瘤免疫微环境发挥促癌作用。消化道作为机体最大的免疫器官,其肿瘤微环境中免疫细胞的组成和功能状态对肿瘤进展具有决定性影响[22]。有研究表明, BGN 可能通过激活 TLR 信号通路,促进 M2 型巨噬细胞极化,抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的抗肿瘤功能,为消化道肿瘤细胞的生存和增殖创造免疫抑制性微环境[6] [23] [24]。然而,本研究的结果分析显示,在消化道肿瘤中 BGN 表达与 CD8<sup>+</sup> T 细胞、中性粒细胞、巨噬细胞浸润数量在消化道泛癌中均呈正相关,这一结论与既往的报道相悖。这种现象可能与 BGN 介导的慢性炎症微环境相关,一方面, BGN 可能通过激活 TLR2/4 通路引发炎症反应,释放趋化因子招募 CD8<sup>+</sup> T 细胞浸润;另一方面,持续的炎症微环境可诱导 M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞等免疫抑制细胞的浸润,形成免疫抑制网络,抑制 CD8<sup>+</sup> T 细胞的抗肿瘤功能[25] [26]。这种一致的相关性模式提示 BGN 可能通过共同的免疫调控机制参与消化道肿瘤进展。

基于 BGN 在消化道泛癌中的统一作用机制,为消化道肿瘤的整体性治疗策略提供了重要启示。传统的消化道肿瘤治疗主要针对单一部位,缺乏系统性的治疗理念。而 BGN 可能是消化道泛癌的共同治疗靶点,为开发针对消化道肿瘤系统的广谱治疗策略提供了理论基础。从靶向治疗角度分析, BGN 抑制剂的开发可能对消化道不同部位肿瘤均具有治疗效果。目前已有研究显示,通过 siRNA 或 CRISPR 技术靶向可以有效抑制消化道肿瘤细胞的增殖和侵袭[27] [28]。未来可考虑开发小分子 BGN 抑制剂或基于 BGN 的免疫治疗策略,实现对消化道泛癌的精准确治疗。从免疫治疗角度分析, BGN 与消化道肿瘤免疫微环境的密切关联为免疫治疗策略的优化提供了新思路。通过调控 BGN 的表达水平,可能改善消化道肿瘤的免疫微环境,增强免疫检查点抑制剂的治疗效果。这种联合治疗策略可能在消化道泛癌中具有广泛的应用前景。

虽然系统阐释了 BGN 在消化道泛癌中的作用机制,但仍存在一定局限性。首先,基于数据库的分析缺乏实验验证,未来需要通过体外实验和动物模型进一步验证 BGN 在消化道泛癌中的功能作用。其次,本研究未对消化道肿瘤的病理亚型进行详细分析,不同病理类型肿瘤中 BGN 的作用机制可能存在差异。第三, BGN 蛋白水平的表达分析和功能验证有待加强。未来研究方向包括,建立消化道泛癌的统一分类体系,基于分子特征而非解剖部位对消化道肿瘤进行重新分类,开发 BGN 靶向治疗药物,验证其在消化道泛癌中的治疗效果,深入研究 BGN 与其他肿瘤驱动因子的相互作用网络,构建消化道泛癌的系统性治疗策略,结合单细胞多组学技术,深入解析 BGN 在消化道肿瘤微环境重塑中的精确作用机制。

综上所述,本研究基于消化道的胚胎同源性和功能连续性,首次系统阐释了 BGN 在消化道泛癌中的作用机制,为消化道肿瘤的整体性治疗策略提供了重要的理论依据。BGN 有望成为消化道泛癌的重要治疗靶点,为改善消化道肿瘤患者的预后开辟新的治疗途径。

## 致 谢

感谢所有本研究使用的公共数据平台。

## 基金项目

广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题(编号: Z-K20221823, Z-A20250963)。

## 参考文献

- [1] 滕熠, 张晓丹, 夏昌发, 陈万青. 中国与全球癌症发病、死亡和患病对比及其预测分析: GLOBOCAN 2022 数据解读[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2024, 31(23): 1413-1420.
- [2] 张正, 张莉芳, 刘彦廷, 等. 《2022 全球癌症统计报告》解读[J]. 中国医院统计, 2024, 31(5): 393-400.
- [3] Durel, J.F. and Nerurkar, N.L. (2020) Mechanobiology of Vertebrate Gut Morphogenesis. *Current Opinion in Genetics & Development*, **63**, 45-52. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2020.04.002>
- [4] Kim, J., Fei, L., Yin, W., Coquenlorge, S., Rao-Bhatia, A., Zhang, X., et al. (2020) Single Cell and Genetic Analyses Reveal Conserved Populations and Signaling Mechanisms of Gastrointestinal Stromal Niches. *Nature Communications*, **11**, Article No. 334. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14058-5>
- [5] Flanagan, D., Austin, C., Vincan, E. and Pheesse, T. (2018) Wnt Signalling in Gastrointestinal Epithelial Stem Cells. *Genes*, **9**, Article 178. <https://doi.org/10.3390/genes9040178>
- [6] Li, W., Wei, H., Liu, J., Zhao, Z., Wang, F., Qiao, L., et al. (2025) Exosomal Biglycan Promotes Gastric Cancer Progression via M2 Polarization and Cxcl10-Mediated JAK/STAT1 Activation. *Cancer Letters*, **626**, Article ID: 217758. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2025.217758>
- [7] Moreira, A.M., Pereira, J., Melo, S., Fernandes, M.S., Carneiro, P., Seruca, R., et al. (2020) The Extracellular Matrix: An Accomplice in Gastric Cancer Development and Progression. *Cells*, **9**, Article 394. <https://doi.org/10.3390/cells9020394>
- [8] Song, C., Xue, J., Song, W., Yue, X., Xia, Y. and Han, P. (2025) KMT2D/ZNF460-Induced Col9a1-Mediated Extracellular Matrix Stiffness Maintains the Cancer Stem Cell Pool to Promote Colorectal Cancer Progression. *Cell Biology and Toxicology*, **41**, Article No. 111. <https://doi.org/10.1007/s10565-025-10053-3>
- [9] Wu, Y., Chen, W., Deng, J., Zhou, X., Chen, J., Yang, Z., et al. (2025) Cancer-Associated Fibroblast-Derived Extracellular Vesicles Loaded with GLUT1 Inhibitor Synergize Anti-Pd-L1 to Suppress Tumor Growth via Degrading Matrix Stiffness and Remodeling Tumor Microenvironment. *Journal of Controlled Release*, **385**, Article ID: 113998. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2025.113998>
- [10] Wu, Y., Hu, W., Jia, Z., Zhu, Q., Xu, J., Peng, L., et al. (2024) Impact of Extracellular Matrix-Related Genes on the Tumor Microenvironment and Prognostic Indicators in Esophageal Cancer: A Comprehensive Analytical Study. *Genetics Research*, **2024**, Article ID: 3577395. <https://doi.org/10.1155/2024/3577395>
- [11] Lee, H.J., Kwak, Y., Na, Y.S., Kim, H., Park, M.R., Jo, J.Y., et al. (2024) Proteomic Heterogeneity of the Extracellular Matrix Identifies Histologic Subtype-Specific Fibroblast in Gastric Cancer. *Molecular & Cellular Proteomics*, **23**, Article ID: 100843. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2024.100843>
- [12] Gesteira, T.F., Verma, S. and Coulson-Thomas, V.J. (2023) Small Leucine Rich Proteoglycans: Biology, Function and Their Therapeutic Potential in the Ocular Surface. *The Ocular Surface*, **29**, 521-536. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2023.06.013>
- [13] Appunni, S., Rubens, M., Ramamoorthy, V., Anand, V., Khandelwal, M. and Sharma, A. (2021) Biglycan: An Emerging Small Leucine-Rich Proteoglycan (SLRP) Marker and Its Clinicopathological Significance. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **476**, 3935-3950. <https://doi.org/10.1007/s11010-021-04216-z>
- [14] Xu, Y., Wang, F., Mi, K., Wang, X., Wang, D., Zhao, Q., et al. (2023) Biglycan Regulated Colorectal Cancer Progress by Modulating Enteric Neuron-Derived IL-10 and Abundance of *Bacteroides thetaiotaomicron*. *iScience*, **26**, Article ID: 107515. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.107515>
- [15] Xiao, W., Tang, P., Sui, Z., Han, Y., Zhao, G., Wu, X., et al. (2023) Establishment of a Risk Model by Integrating Hypoxia Genes in Predicting Prognosis of Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Cancer Medicine*, **12**, 2117-2133. <https://doi.org/10.1002/cam4.5002>
- [16] Hu, S., Li, P., Wang, C. and Liu, X. (2022) Expression and the Prognostic Value of Biglycan in Gastric Cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2022**, Article ID: 2656480. <https://doi.org/10.1155/2022/2656480>
- [17] Li, T., Fu, J., Zeng, Z., Cohen, D., Li, J., Chen, Q., et al. (2020) TIMER2.0 for Analysis of Tumor-Infiltrating Immune Cells. *Nucleic Acids Research*, **48**, W509-W514. <https://doi.org/10.1093/nar/gkaa407>
- [18] Neumann, P., Koch, S., Hilgarth, R.S., Perez-Chanona, E., Denning, P., Jobin, C., et al. (2014) Gut Commensal Bacteria and Regional Wnt Gene Expression in the Proximal versus Distal Colon. *The American Journal of Pathology*, **184**, 592-599. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.11.029>
- [19] Hussey, G.S., Keane, T.J. and Badyrak, S.F. (2017) The Extracellular Matrix of the Gastrointestinal Tract: A Regenerative Medicine Platform. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 540-552. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.76>

- 
- [20] McKernan, D.P. and Egan, L.J. (2015) The Intestinal Epithelial Cell Cycle: Uncovering Its ‘Cryptic’ Nature. *Current Opinion in Gastroenterology*, **31**, 124-129. <https://doi.org/10.1097/mog.0000000000000154>
- [21] Xing, X., Gu, X. and Ma, T. (2015) Knockdown of Biglycan Expression by RNA Interference Inhibits the Proliferation and Invasion Of, and Induces Apoptosis in, the HCT116 Colon Cancer Cell Line. *Molecular Medicine Reports*, **12**, 7538-7544. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4383>
- [22] Lv, H., Mu, Y., Zhang, C., Zhao, M., Jiang, P., Xiao, S., *et al.* (2024) Comparative Analysis of Single-Cell Transcriptome Reveals Heterogeneity and Commonality in the Immune Microenvironment of Colorectal Cancer and Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1356075. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1356075>
- [23] Huang, H., Cai, B., Suen, C., Lee, H., Hwang, M., Liu, F., *et al.* (2020) BGN/TLR4/NF- $\kappa$ B Mediates Epigenetic Silencing of Immunosuppressive Siglec Ligands in Colon Cancer Cells. *Cells*, **9**, Article 397. <https://doi.org/10.3390/cells9020397>
- [24] He, Z., Zhao, S., Fang, X., E, J., Fu, H., Song, Y., *et al.* (2021) Prognostic and Predictive Value of BGN in Colon Cancer Outcomes and Response to Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article 761030. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.761030>
- [25] Schaefer, L., Babelova, A., Kiss, E., Hausser, H., Baliova, M., Krzyzankova, M., *et al.* (2005) The Matrix Component Biglycan Is Proinflammatory and Signals through Toll-Like Receptors 4 and 2 in Macrophages. *Journal of Clinical Investigation*, **115**, 2223-2233. <https://doi.org/10.1172/jci23755>
- [26] Tao, M., Ruan, X., Yu, J., Dong, Q., Luo, W., Zhang, W., *et al.* (2026) Enhancer-Mediated NR2F2 Recruitment Activates BGN to Promote Tumor Growth and Shape Tumor Microenvironment in Papillary Thyroid Cancer. *Theranostics*, **16**, 298-324. <https://doi.org/10.7150/thno.113712>
- [27] Maishi, N., Sakurai, Y., Hatakeyama, H., Umeyama, Y., Nakamura, T., Endo, R., *et al.* (2022) Novel Antiangiogenic Therapy Targeting Biglycan Using Tumor Endothelial Cell-Specific Liposomal SiRNA Delivery System. *Cancer Science*, **113**, 1855-1867. <https://doi.org/10.1111/cas.15323>
- [28] Jefremow, A., Neurath, M.F. and Waldner, M.J. (2021) CRISPR/Cas9 in Gastrointestinal Malignancies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **9**, Article 727217. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.727217>