

# 基于空间域识别的乳腺浸润性导管癌细胞通讯分析

王宇, 谭建军\*

北京工业大学化学与生命科学学院, 北京

收稿日期: 2026年4月4日; 录用日期: 2026年5月17日; 发布日期: 2026年5月28日

## 摘要

乳腺浸润性导管癌(Invasive Ductal Carcinoma, IDC)具有显著的空间异质性, 肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞等多种细胞共同构成其复杂的微环境结构。为系统解析IDC的空间组织特征及局部细胞通讯规律, 本文基于5组IDC Visium空间转录组样本, 构建了融合多模态质量控制、自适应图神经网络空间域识别及基于空间约束推断细胞通讯的分析框架。结果表明, 各样本空间域识别结果均可以归纳出肿瘤上皮相关、反应性间质相关、免疫浸润相关和界面/应激相关等空间生态位。进一步的域内通讯分析发现, 不同空间生态位的通讯功能存在差异。域间通讯分析结果显示, 跨域信号具有明显的方向性和模块化特征, 其中界面/间质相关区域在不同空间域之间发挥重要的连接和整合作用。本研究纳入样本主要为ER+/PR-/HER2+分子特征的IDC病例, 因此本文的结果主要反映该类IDC样本中的空间组织与局部通讯特征。本文为理解特定分子背景下IDC肿瘤微环境的空间异质性提供了分析思路。

## 关键词

乳腺浸润性导管癌, 空间转录组, 图神经网络, 空间域识别, 细胞通讯

# Cell Communication Analysis of Invasive Ductal Carcinoma of the Breast Based on Spatial Domain Recognition

Yu Wang, Jianjun Tan\*

College of Chemistry and Life Science, Beijing University of Technology, Beijing

Received: April 4, 2026; accepted: May 17, 2026; published: May 28, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 王宇, 谭建军. 基于空间域识别的乳腺浸润性导管癌细胞通讯分析[J]. 生物医学, 2026, 16(3): 471-484.  
DOI: 10.12677/hjbm.2026.163050

## Abstract

**Invasive Ductal Carcinoma (IDC) of the breast exhibits significant spatial heterogeneity, with its complex microenvironmental structure being collectively constituted by various cell types, including tumor cells, immune cells, and fibroblasts. To systematically elucidate the spatial organizational features and local cellular communication patterns of IDC, this study—based on five IDC Visium spatial transcriptomics samples—established an analytical framework that integrates multimodal quality control, adaptive graph neural network-based spatial domain identification, and spatially constrained inference of cellular communication. The results demonstrate that the spatial domain identification outcomes for each sample can be broadly categorized into distinct spatial niches, such as those associated with tumor epithelium, reactive stroma, immune infiltration, and the interface/stress response. Further intra-domain communication analysis revealed functional differences in communication patterns across these distinct spatial niches. Inter-domain communication analysis indicated that cross-domain signaling exhibits distinct directionality and modular characteristics, with interface/stroma-associated regions playing a pivotal role in connecting and integrating the various spatial domains. The sample set included in this study consists primarily of IDC cases characterized by an ER+/PR-/HER2+ molecular profile; consequently, the results presented herein primarily reflect the spatial organization and local communication features within this specific subset of IDC samples. This study offers an analytical framework for understanding the spatial heterogeneity of the IDC tumor microenvironment within a specific molecular context.**

## Keywords

**Invasive Ductal Carcinoma of the Breast, Spatial Transcriptomics, Graph Neural Networks, Spatial Domain Recognition, Cell Communication**

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

乳腺浸润性导管癌(Invasive Ductal Carcinoma, IDC)是乳腺癌中最常见的病理类型,也是全球女性发病率最高的恶性肿瘤之一,其发生与发展不仅与肿瘤细胞自身的遗传和转录调控异常有关,也与肿瘤微环境中多种细胞成分及其相互作用密切相关[1][2]。肿瘤细胞、免疫细胞、癌相关成纤维细胞、内皮细胞及细胞外基质共同构成了高度异质的肿瘤微环境结构[3][4]。不同区域在细胞组成、分子表达和功能状态上存在显著差异[5]。因此,从组织原位角度解析 IDC 微环境的空间组织特征对于理解肿瘤侵袭、免疫调节及微环境重塑机制有重要意义[6]。

空间转录组技术的发展为研究肿瘤组织的空间异质性提供了新的手段[7][8]。与传统单细胞 RNA 测序相比,空间转录组的优势在于避免了组织解离过程中空间邻接关系的丢失[9]。以 10x Genomics Visium 平台为代表的空间转录组数据整合了表达矩阵、空间坐标及组织学图像等多模态信息,因而更适用于从组织层面识别具有连续分布和相对一致分子特征的空间结构单元[10]-[12]。

空间域通常被定义为空间上连续、分子表达上相对一致的组织区域,可对应肿瘤实质区、反应性间质区、免疫浸润等功能单元[13]。空间域识别是空间转录组分析的关键任务之一,现有方法已从早期的基于表达相似性的聚类分析,逐步发展到融合空间统计模型及图深度学习框架,在提升空间连续性和边

界识别能力方面取得了明显进展[14]-[16]。然而,对乳腺癌这类组织结构复杂、局部异质性显著的实体肿瘤而言,如何构建稳定且具有生物学意义的空间域仍是空间转录组分析中需要解决的问题。

在空间结构识别的基础上,进一步推断细胞通讯模式是理解肿瘤微环境功能的重要步骤。当前主流细胞通讯分析方法多是基于配体-受体关系推断潜在互作[17],但对于 Visium 等以捕获点(spot)为基本测量单元的空间转录组数据而言,忽略局部空间邻近性和组织边界约束,容易导致通讯结果的空间一致性不足[18]。近年来,越来越多的研究开始将空间邻接关系和局部邻域信息引入细胞通讯[19][20],以提高结果的空间可信度和生物学解释性,但空间域识别与空间约束通讯推断之间仍缺乏系统耦合。

基于此,本文以 IDC 空间转录组数据为研究对象,构建了一套融合多模态质量控制、自适应图神经网络空间域识别及基于空间约束的细胞通讯推断分析框架。通过对 5 组样本的系统分析,从空间域划分、分子特征归纳及域内-域间通讯模式三个层面探讨了本研究纳入样本所代表分子背景下 IDC 肿瘤微环境的空间异质性及其潜在的细胞通讯规律。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 数据来源与样本信息

本研究使用的数据均来源于 10x Genomics 官方公开发布的人类乳腺浸润性导管癌空间转录组数据集,由 Visium Spatial Gene Expression 平台生成[10],包含空间转录组表达矩阵、空间坐标信息及对应的组织学图像。本研究共选取了 5 组 IDC 样本作为分析对象,所有样本均来源于新鲜冷冻乳腺癌组织。样本的详细信息见表 1。

**Table 1.** Sample information summary table  
**表 1.** 样本信息汇总表

样本编号	病理类型	临床/分子特征	测序深度	捕获点数
样本 1	IDC	AJCC/UICC T2N0M0 Grade III, ER+, PR-, HER2+	47,223	4898
样本 2	IDC	AJCC/UICC Stage Group IIA, ER+, PR-, HER2+	138,226	3987
样本 3	IDC	AJCC/UICC Stage Group IIA, ER+, PR-, HER2+	150,392	3798
样本 4	IDC	AJCC/UICC Stage Group IIA, ER+, PR-, HER2+	137,262	4015
样本 5	IDC	AJCC/UICC Stage Group IIA, ER+, PR-, HER2+	149,800	3813

### 2.2. 数据预处理与加权质量控制

乳腺癌组织切片中存在脂肪空泡、组织边缘不规则以及背景游离 RNA 污染等问题[21][22],仅依赖传统的分子条形码(UMI)计数的质控策略无法充分识别 spot,因此本文构建了一种基于融合 UMI 深度与 H&E 组织图像灰度特征的加权质量控制方法。首先对原始数据进行基础过滤,剔除了总表达量低于 100 UMI 或高于 100,000 UMI 的极端 spot,并且过滤掉在少于 3 个 spot 中表达的低频基因。在此基础上,再提取高分辨率组织切片图像依据其灰度特征计算图像质量评分  $S_{img}$ ;同时提取每个 spot 的对数化 UMI 总数并进行归一化,得到转录组深度评分  $S_{umi}$ ;最后将两个评分进行加权融合(本文两个评分的加权系数分别是 0.6 和 0.4),得到每个 spot 的综合质量得分。将得到的质量得分基于其分布特征设定自适应阈值,对低质量的 spot 进行剔除:

$$S_{final} = \alpha S_{img} + (1 - \alpha) S_{umi} \quad (1)$$

$$T = \max(0.1, \mu - k \cdot \sigma) \quad (2)$$

### 2.3. 自适应图神经网络空间域识别

在空间域识别阶段, 首先将每个 spot 视为图中的一个节点, 并依据其二维空间坐标搭建初始空间邻接图。之后引入注意力机制[23], 根据节点邻域内表达相似性的变化自适应调节空间距离与表达相似性在边权中的占比, 从而在同质区域增强连接, 在异质边界区域降低不合理平滑。随后采用图注意力网络对节点特征进行编码, 学习融合空间邻接信息与转录特征的潜在表示:

$$e_{ij} = \text{LeakyReLU}\left(\mathbf{a}^T \left[ \mathbf{W}^{(l)} \bar{h}_i^{(l)} \parallel \mathbf{W}^{(l)} \bar{h}_j^{(l)} \right]\right) \quad (3)$$

$$\alpha_{ij} = \frac{\exp(e_{ij})}{\sum_{j \in N(i)} \exp(e_{ij})} \quad (4)$$

$$h_i^{(l+1)} = \sigma \left( \sum_{j \in N(i)} \alpha_{ij} \mathbf{W}^{(l)} h_j^{(l)} \right) \quad (5)$$

其中,  $W^{(l)}$  为可学习的共享权重矩阵,  $a$  为单层前馈神经网络的权重向量,  $\parallel$  表示特征向量的拼接。

本文采用了自监督训练策略, 通过联合优化特征重构损失  $L_{rec}$ 、图平滑损失  $L_{smooth}$  和边重构损失  $L_{edge}$ , 使潜在表示在保留原始表达信息的同时保持局部空间一致性和图拓扑结构。

$$\mathcal{L}_{rec} = \|X - \hat{X}\|_F^2 \quad (6)$$

$$\mathcal{L}_{smooth} = \sum_{i,j} W_{ij} \|z_i - z_j\|_2^2 \quad (7)$$

$$\mathcal{L}_{edge} = -\sum_{i,j} \left[ A_{ij} \log \hat{A}_{ij} + (1 - A_{ij}) \log (1 - \hat{A}_{ij}) \right] \quad (8)$$

$$\mathcal{L} = \lambda_1 \mathcal{L}_{rec} + \lambda_2 \mathcal{L}_{smooth} + \lambda_3 \mathcal{L}_{edge} \quad (9)$$

在获得潜在表示之后加入了平滑策略以减少极端点的随机波动影响。最后基于莱顿算法[24]对平滑后的潜在特征进行聚类, 获得最后的空间域识别结果。

### 2.4. 空间域分子特征分析

本文从统计学和生物学两个层面对空间域识别结果进行评估。在统计学层面, 本文采用平均轮廓系数、Calinski-Harabasz (CH) 指数和 Moran's I 等指标[25]对聚类分离度、内部一致性以及空间连续性进行综合评价。在生物学分析层面, 本文对各空间域进行差异表达分析、识别显著 marker 基因, 结合其空间分布特征、空间自相关结果及细胞通讯特征, 对不同样本中重复出现的分子空间模块进行归纳和解释。

### 2.5. 基于空间域的细胞通讯推断

本文从域内和域间两个层面进行细胞通讯分析。首先, 基于 CellPhoneDB 数据库[26]获取已知配体 - 受体互作信息, 并结合空间转录组表达数据对候选配体 - 受体对进行筛选, 保留显著表达的相互作用用于后续分析。域内通讯主要刻画同一空间域的局部通讯策略, 采用空间邻域均值化的策略, 在每个空间域内计算配体表达与邻域受体表达之间的局部耦合强度, 将其聚合为该空间域的域内通讯得分[27]:

$$\text{Score}_{\text{intra}}(L, R) = \frac{1}{|D_c|} \sum_{i \in D_c} S_i(L, R) \quad (10)$$

其中,  $S_i(L, R)$  是 spot  $i$  发出的配体与其邻域接收的受体  $R$  之间的局部耦合强度。

域间通讯主要关注相邻空间域之间在物理边界处发生的信号交换, 基于空间邻接图提取不同空间域交界处的  $k$ -hop 界面带, 仅在实际空间接触区域计算跨域配体-受体耦合得分, 通过空间位置置换检验评估其统计显著性[28]。

$$\text{Score}_{\text{inter}}(L, R) = \left( \frac{1}{|B_{\text{scr}}|} \sum_{i \in B_{\text{scr}}} E_i(L) \right) \times \left( \frac{1}{|B_{\text{tgt}}|} \sum_{j \in B_{\text{tgt}}} E_j(R) \right) \quad (11)$$

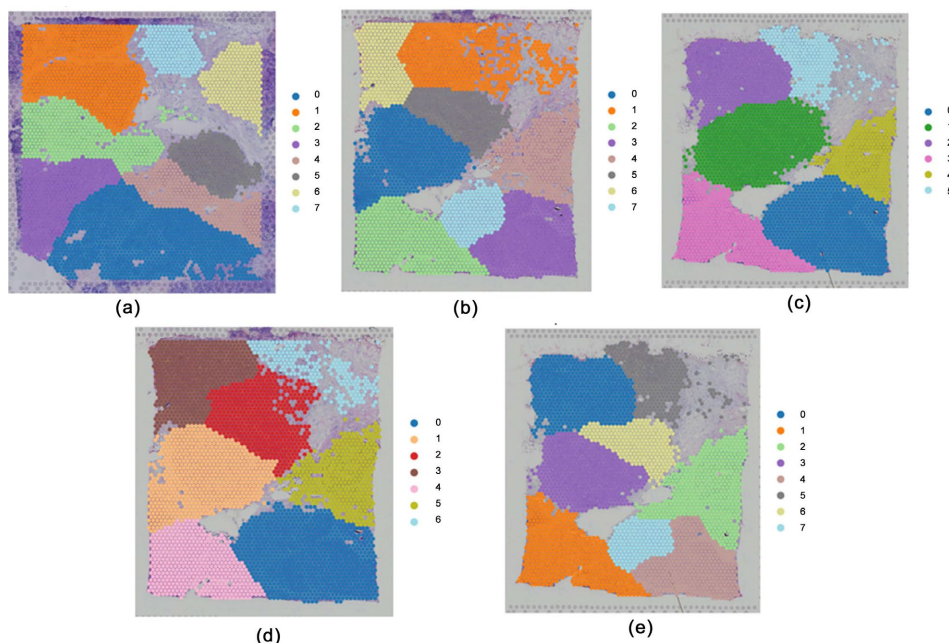
其中,  $B_{\text{scr}}$  为源空间域的边界点集合,  $B_{\text{tgt}}$  为接受域的边界点集合。

该方法可以在保留空间拓扑约束的前提下, 突出界面区域的关键互作, 减少全局均值分析带来的信号稀释效应和假阳性。

### 3. 结果

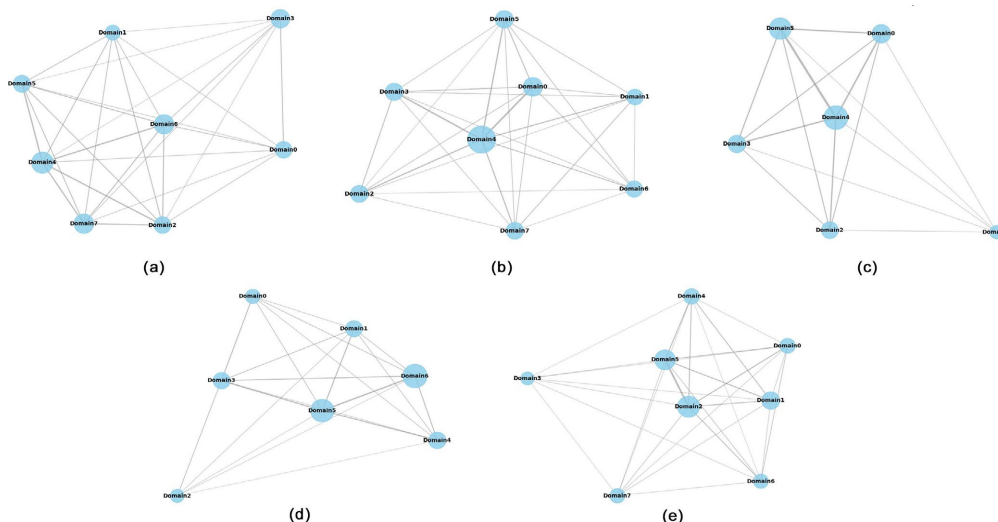
#### 3.1. 空间域识别结果及空间连续性评价

基于自适应图神经网络模型, 本文对 5 个 IDC 空间转录组样本分别进行了空间域识别, 其结果见图 1。从图中可以看出 5 个样本均被划分为多个具有清晰边界和连续分布特征的空间域, 虽然每个样本识别得到的空间域数量存在一定差异, 但是都表现出大区域连续分布, 局部区域过渡连接的特征。本文还将获得的空间域识别结果与原始的 H&E 染色图像进行对照分析, 观察发现模型识别出的空间域整体上与组织形态边界具有良好的一致性。空间相似性网络图揭示了不同空间域之间的相似性差异, 说明不同空间域之间既有分化特征又并非完全孤立(图 2)。从定量角度来看, 5 个样本的空间域标签平均 Moran's I 指数分别为 0.9665、0.9593、0.9713、0.9661 和 0.9541, 均处于较高水平, 说明识别结果具有较好的空间自相关性。



**Figure 1.** Spatial domain recognition results for samples: (a) Spatial domain recognition result for Sample 1; (b) Spatial domain recognition result for Sample 2; (c) Spatial domain recognition result for Sample 3; (d) Spatial domain recognition result for Sample 4; (e) Spatial domain recognition result for Sample 5

**图 1.** 样本空间域识别结果: (a) 样本 1 的空间域识别结果; (b) 样本 2 的空间域识别结果; (c) 样本 3 的空间域识别结果; (d) 样本 4 的空间域识别结果; (e) 样本 5 的空间域识别结果



**Figure 2.** Spatial domain similarity network graphs for samples: (a) Spatial domain similarity network graph for Sample 1; (b) Spatial domain similarity network graph for Sample 2; (c) Spatial domain similarity network graph for Sample 3; (d) Spatial domain similarity network graph for Sample 4; (e) Spatial domain similarity network graph for Sample 5

**图 2.** 样本空间域相似性网络图: (a) 样本 1 空间域相似性网络图; (b) 样本 2 空间域相似性网络图; (c) 样本 3 空间域相似性网络图; (d) 样本 4 空间域相似性网络图; (e) 样本 5 空间域相似性网络图

### 3.2. 空间域的分子特征分析

为了进一步明确不同空间域的生物学特征, 本文对各空间域进行了差异表达分析, 并结合 marker 基因和空间自相关特征进行比较。本文汇总了各个样本空间域的代表性 marker 基因及其潜在的生物学含义, 并根据结果归纳出重复出现的空间生态位类型(表 2)。结果显示, 5 个样本中重复出现的分子空间模块主要可以归纳为肿瘤上皮分化/分泌相关、反应性间质/基质重塑相关、免疫浸润相关和界面/应激相关等几类生态位。其中, 肿瘤上皮相关区域在样本 1 的 Domain0、样本 3 的 Domain3 和样本 5 的 Domain1 中比较典型, 表现为高表达 CXCL14、GFRA1、AGR2 等基因。间质相关区域在样本 1 的 Domain4 和样本 5 的 Domain2/5 中较为突出, 富集 MGP、APOD、SPARC 等基因。免疫相关区域则在样本 1 的 Domain2/7、样本 4 的 Domain6 以及样本 5 的 Domain3 中出现, 表现为 IGKC、CD74、HLA-DPB1 和 C1QA 等基因的上调。上述结果说明, 识别得到的空间域具有明确的分子异质性和潜在功能分工。

**Table 2.** Summary table of marker genes in sample spatial domain

**表 2.** 样本空间域 marker 基因汇总表

分子类型	空间域					代表性 marker 基因	生物学含义
	样本 1	样本 2	样本 3	样本 4	样本 5		
肿瘤上皮分化/分泌相关	0	2	3	4	1	CXCL14, GFRA1, CCND1, AGR2, TLL12	肿瘤实质区上皮分化及分泌特征
应激/上皮重塑相关	-	3	0	0	4	CRISP3, SLITRK6, VTCN1, IGFBP5, NUPR1	肿瘤上皮重塑、侵袭或应激活跃
腔面样/代谢活跃型上皮相关	1	5	2	2/3	0/6	SLC39A6, SNCG, WFDC2, FASN, AMFR	腔面样分化及代谢活跃亚区

续表

反应性间质/基质重塑相关	4	4/5	5/6	5/6	2/5	MGP, APOD, IGFBP4, IGFBP7, SPARC	肿瘤相关间质及基质重塑区域
B 细胞/浆细胞浸润相关	2/7	4	-	5	2	IGLC2, IGKC, IGHM, IGHG1, CD74	体液免疫活跃区域
抗原呈递/巨噬细胞相关	4	-	-	6	3	HLA-DRB1, HLA-DPB1, C1QA, C1QB, APOE	抗原呈递及吞噬细胞聚类区域
干扰素/炎症应答相关	5	0/7	-	1	3/7	IFI27, IFI6, ISG15, HLA-A, HLA-B	局部炎症刺激或干扰素应答区域
界面样空间域	6	1	1	-	6	SCGB1D2, SCGB2A2, CSTA, COLEC12, IL6ST	不同功能区域间的过渡或界面区域

### 3.3. 域内细胞通讯分析

对不同空间生态位内部的细胞通讯模式进行分析。结果显示, 不同空间生态位内的通讯功能模块存在比较明显的差异。肿瘤上皮相关区域主要富集细胞黏附、自身稳态维持及局部生长调控信号; 反应性间质区域则以胶原蛋白/整合素、纤维连接蛋白等细胞外基质重塑与机械支撑信号为主; 免疫浸润相关区域主要表现为趋化因子、补体和 HLA 相关信号富集。在功能模块层面观察到多类通讯类别跨空间域重复分布的基础上(正文中仅展示了样本 1 和样本 5 的功能气泡图, 见图 3 和图 4, 其余样本见图 A1), 进一步对高活性通讯轴进行汇总发现, 肿瘤实质区、反应性间质区、免疫浸润区及界面/应激相关区域分别呈现出不同的优势互作模式(见表 3), 与相关研究中这些通讯轴参与局部结构维持、基质重塑、免疫调节及界面应答等过程的研究结果相一致。

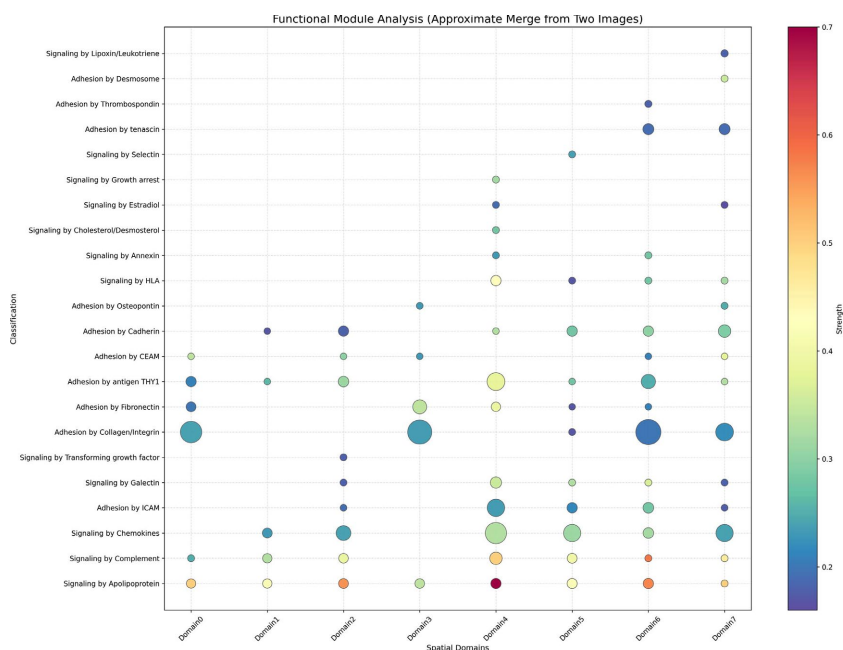
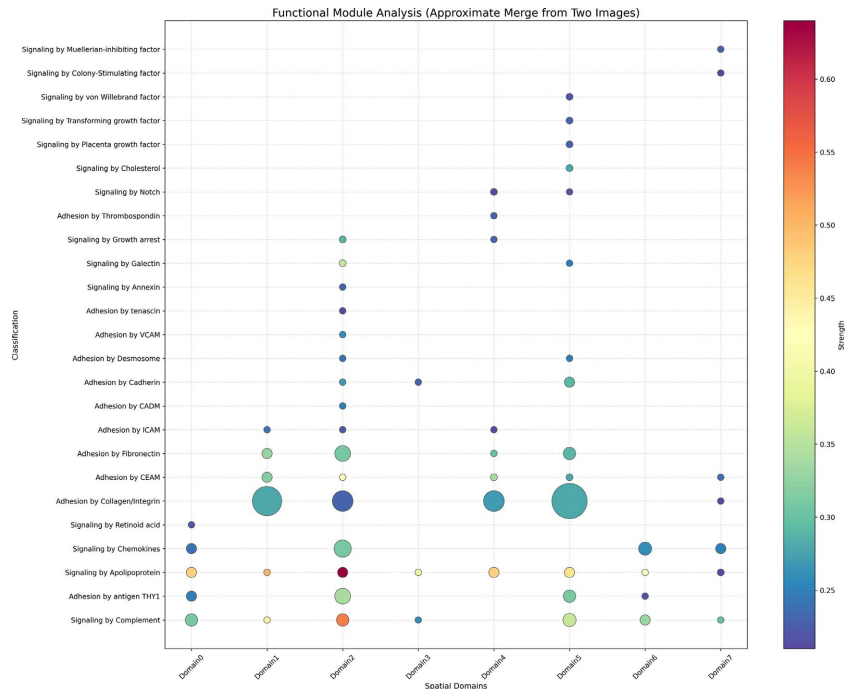


Figure 3. Functional bubble chart for Sample 1

图 3. 样本 1 功能气泡图



**Figure 4.** Functional bubble chart for Sample 5  
**图 4.** 样本 5 功能气泡图

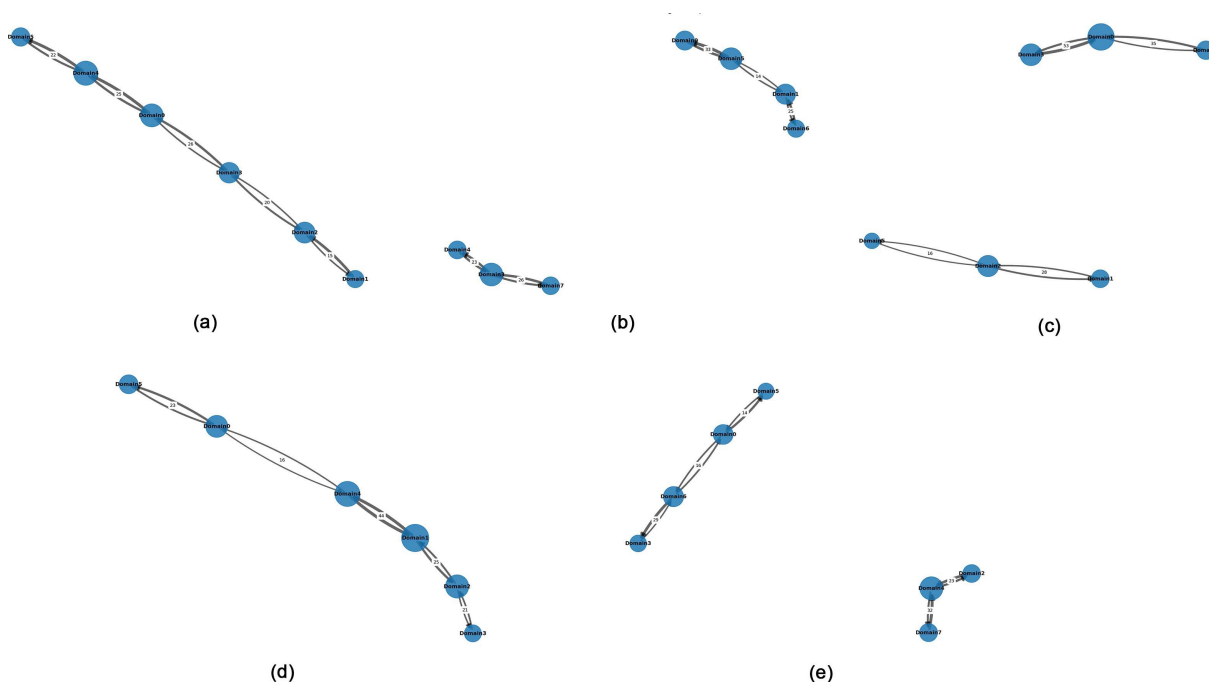
**Table 3.** Summary table of typical spatial ecological niche core communication axes  
**表 3.** 典型空间生态位核心通讯轴汇总表

空间生态位类型	代表性样本	空间域编号	核心通讯轴	信号功能分类
肿瘤实质区	样本 3	Domain0	CEACAM6-CEACAM6	细胞同质黏附[29]
	样本 1	Domain0	APOE-TYROBP	代谢应答与调节[30]
	样本 4	Domain0	CEACAM6-CEACAM6	细胞黏附维持[29]
反应性间质区	样本 5	Domain5	COL1A1-ITGA11	细胞外基质交互[31]
	样本 3	Domain5	COL1A2-ITGA11	基质重塑与支撑[32]
	样本 4	Domain4	FNA-ITGA11	基质机械交互[33]
免疫浸润区	样本 5	Domain2	HLA-E-VSIR	免疫检查点/抑制[34]
	样本 1	Domain2	C3-ITGB2	补体系统激活[35]
	样本 2	Domain4	CCL5-CCR5	免疫细胞趋化[36]
界面/应激带	样本 2	Domain5	CXCL12-CXCR4	趋化诱导/迁移[37]
	样本 1	Domain6	LGALS9-PTPRC	局部应激调节[38]
	样本 5	Domain7	CXCL14-CXCR4	界面定向趋化[39]

### 3.4. 域间细胞通讯分析

为揭示不同空间域之间的跨域信号交换，本文进一步分析了相邻空间域边界处的配体 - 受体相互作用。空间有向通讯网络图显示(图 5)，域间通讯具有明显的非均质性，跨域信号主要集中在少数关键空间域之间，界面/间质相关区域在网络中表现出较高的连接度。进一步结合代表性跨域互作结果可以看出(表

A1), 肿瘤实质区向界面或间质区域的通讯主要体现为边界塑形和局部状态维持, 如 APOE-TYROBP、CEACAM6-CEACAM6 和 NHBB-ACVR1 等信号; 反应性间质区向肿瘤或界面区域的互动更多地表现为细胞外基质重塑和结构支撑, 如 COL1A2-ITGA11 和 TGFB2-TGFR3 等; 界面/间质区域向免疫生态位的通讯则主要涉及免疫细胞募集和免疫抑制, 如 HLA-E-VSIR 和 LGALS9-HAVCR2 等。由此可以看出乳腺浸润性导管癌的肿瘤微环境中的跨域通讯具有一定的方向性和模块化特征, 局部边界区域是不同空间单元之间信号整合的重要节点。



**Figure 5.** Global inter-domain communication network diagrams for each sample: (a) Inter-domain communication network diagram for Sample 1; (b) Inter-domain communication network diagram for Sample 2; (c) Inter-domain communication network diagram for Sample 3; (d) Inter-domain communication network diagram for Sample 4; (e) Inter-domain communication network diagram for Sample 5

**图 5.** 各样本全局域间通讯网络图: (a) 样本 1 域间通讯网络图; (b) 样本 2 域间通讯网络图; (c) 样本 3 域间通讯网络图; (d) 样本 4 域间通讯网络图; (e) 样本 5 域间通讯网络图

### 3.5. 与已有研究结果的比较

本文识别出的 COL1A1/COL1A2-IYGA11、APOE-TYROBP、LGALS9-HAVACR2 以及 CXCL12-CXCR4 等通讯轴与已有研究中的关于基质重塑、免疫调节和趋化募集的研究结论一致[40]-[43]。本文还进一步地在空间维度上补充了这些信号在该类 IDC 样本组织内部的局部组织方式。基质重塑相关通讯轴集中出现在反应性间质相关空间域及其与肿瘤相关空间域之间的跨域联系中; 在免疫微环境调节方面, 本文发现相关通讯轴更倾向于分布在免疫浸润相关空间域及界面/间质相关区域; 而趋化募集与边界调控相关通讯轴高频出现在界面/应激相关区域及其与其他空间的联系中。本文从空间域层面分析了这些信号的空间分布特征, 从空间原位角度为 IDC 肿瘤微环境的异质性组织方式提供了补充证据。

## 4. 总结与讨论

本文基于 5 组乳腺浸润性导管癌空间转录组样本构建了融合多模态质量控制、自适应图神经网络空间域识别和细胞通讯推断的分析框架, 研究中涉及到的相关参数设置见表 A2。该分析框架识别出了具有

较高空间连续性和边界特征的空间域, 并根据不同空间域的分子表达特征归纳出肿瘤上皮相关、反应性间质相关、免疫浸润相关以及界面/应激相关等空间生态位。不同空间生态位在分子特征和通讯模式上表现出明显差异, 说明本研究所纳入的 IDC 样本肿瘤微环境具有显著的空间分层特征。

域内细胞通讯分析显示, 肿瘤上皮相关区域更突出黏附和局部稳态调节, 反应性间质区域更强调细胞外基质重塑和支撑作用, 免疫相关区域则主要表现为趋化、补体及 HLA 相关信号富集。通过域间分析发现域间通讯集中于少数关键空间域之间, 其中界面/间质相关区域在网络中具有较高的连接度, 是不同空间单元之间的信号整合的重要节点。本文识别出的显著通讯轴与既往研究结果相一致, 并且从空间原位角度补充了其局部富集特征。

尽管本文比较系统地描述了乳腺浸润性导管癌微环境中的空间域结构及其局部通讯特征, 但仍需要结合数据分辨率和分析粒度对结果进行谨慎解读。Visium 空间转录组平台以 spot 作为基本测量单位, 单个 spot 中包含多个细胞, 其表达信号本质上是局部微环境中多细胞转录信息的混合表征。因此, 本文得到的配体-受体互作可以被理解为空间域内部或相邻空间域边界处的潜在通讯倾向, 而非严格意义上的单细胞之间的一对一精细互作。尤其在肿瘤-间质界面和免疫浸润比较复杂的区域, 不同的细胞群体可能同一 spot 内共存, 从而增加了对具体信号发送者、接收者及其亚型特异性进行精确判断的难度。因此, 当前结果对更细粒度细胞组成和关键互作机制的解析仍有待进一步完善。之后可结合更高分辨率的空间组学、单细胞参考图谱以及实验验证, 在更大规模样本和更多乳腺癌分子亚型中对该分析框架进行优化, 进一步提高其在肿瘤微环境研究中的应用价值。

## 参考文献

- [1] Harris, M.A., Savas, P., Virassamy, B., O'Malley, M.M.R., Kay, J., Mueller, S.N., *et al.* (2024) Towards Targeting the Breast Cancer Immune Microenvironment. *Nature Reviews Cancer*, **24**, 554-577. <https://doi.org/10.1038/s41568-024-00714-6>
- [2] Rodríguez-Bejarano, O.H., Parra-López, C. and Patarroyo, M.A. (2024) A Review Concerning the Breast Cancer-Related Tumour Microenvironment. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **199**, Article ID: 104389. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104389>
- [3] Wu, S.Z., Al-Eryani, G., Roden, D.L., Junankar, S., Harvey, K., Andersson, A., *et al.* (2021) A Single-Cell and Spatially Resolved Atlas of Human Breast Cancers. *Nature Genetics*, **53**, 1334-1347. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00911-1>
- [4] Danenberg, E., Bardwell, H., Zanutelli, V.R.T., Provenzano, E., Chin, S., Rueda, O.M., *et al.* (2022) Breast Tumor Microenvironment Structures Are Associated with Genomic Features and Clinical Outcome. *Nature Genetics*, **54**, 660-669. <https://doi.org/10.1038/s41588-022-01041-y>
- [5] Hunter, M.V., Moncada, R., Weiss, J.M., Yanai, I. and White, R.M. (2021) Spatially Resolved Transcriptomics Reveals the Architecture of the Tumor-Microenvironment Interface. *Nature Communications*, **12**, Article No. 6278. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26614-z>
- [6] Wang, X., Wang, Z., Liao, Q., Yuan, P., Mei, J., Zhang, Y., *et al.* (2025) Spatially Resolved Atlas of Breast Cancer Uncovers Intercellular Machinery of Venular Niche Governing Lymphocyte Extravasation. *Nature Communications*, **16**, Article No. 3348. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58511-0>
- [7] Williams, C.G., Lee, H.J., Asatsuma, T., Vento-Tormo, R. and Haque, A. (2022) An Introduction to Spatial Transcriptomics for Biomedical Research. *Genome Medicine*, **14**, Article No. 68. <https://doi.org/10.1186/s13073-022-01075-1>
- [8] Liu, Y., Dai, Y. and Wang, L. (2026) Spatial Omics at the Forefront: Emerging Technologies, Analytical Innovations, and Clinical Applications. *Cancer Cell*, **44**, 24-49. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2025.12.009>
- [9] Longo, S.K., Guo, M.G., Ji, A.L. and Khavari, P.A. (2021) Integrating Single-Cell and Spatial Transcriptomics to Elucidate Intercellular Tissue Dynamics. *Nature Reviews Genetics*, **22**, 627-644. <https://doi.org/10.1038/s41576-021-00370-8>
- [10] Genomics, X. (2022) Visium Spatial Gene Expression User Guide (CG000239 Rev H). 10x Genomics. <https://www.10xgenomics.com/support/spatial-gene-expression-fresh-frozen/documentation/steps/library-construction/visium-spatial-gene-expression-reagent-kits-user-guide>

- [11] Eagles, N.J., Bach, S.V., Tippani, M., Ravichandran, P., Du, Y., Miller, R.A., *et al.* (2024) Integrating Gene Expression and Imaging Data across Visium Capture Areas with VisiumStitched. *bioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2024.08.08.607222>
- [12] Juwayria, Shrivastava, P., Yadav, K., Das, S., Mittal, S., Kumar, S., *et al.* (2024) Microarray Integrated Spatial Transcriptomics (MIST) for Affordable and Robust Digital Pathology. *npj Systems Biology and Applications*, **10**, Article No. 142. <https://doi.org/10.1038/s41540-024-00462-1>
- [13] Wang, Z., Geng, A., Duan, H., Cui, F., Zou, Q. and Zhang, Z. (2024) A Comprehensive Review of Approaches for Spatial Domain Recognition of Spatial Transcriptomes. *Briefings in Functional Genomics*, **23**, 702-712. <https://doi.org/10.1093/bfpg/elae040>
- [14] Sun, S., Liu, J., Li, G. and Liu, B. (2025) DeepGFT: Identifying Spatial Domains in Spatial Transcriptomics of Complex and 3D Tissue Using Deep Learning and Graph Fourier Transform. *Genome Biology*, **26**, Article No. 153. <https://doi.org/10.1186/s13059-025-03631-5>
- [15] Palla, G., Spitzer, H., Klein, M., Fischer, D., Schaar, A.C., Kuemmerle, L.B., *et al.* (2022) Squidpy: A Scalable Framework for Spatial Omics Analysis. *Nature Methods*, **19**, 171-178. <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01358-2>
- [16] Song, W., Wang, D., Li, J. and Zhang, R. (2026) Spatial Transcriptomics: Integrating Platforms and Computational Approaches for Clinical Insights. *Biotechnology Advances*, **87**, Article ID: 108791. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2025.108791>
- [17] Jin, S. and Ramos, R. (2022) Computational Exploration of Cellular Communication in Skin from Emerging Single-Cell and Spatial Transcriptomic Data. *Biochemical Society Transactions*, **50**, 297-308. <https://doi.org/10.1042/bst20210863>
- [18] Cang, Z., Zhao, Y., Almet, A.A., Stabell, A., Ramos, R., Plikus, M.V., *et al.* (2023) Screening Cell-Cell Communication in Spatial Transcriptomics via Collective Optimal Transport. *Nature Methods*, **20**, 218-228. <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01728-4>
- [19] Zhu, J., Wang, Y., Chang, W.Y., Malewska, A., Napolitano, F., Gahan, J.C., *et al.* (2024) Mapping Cellular Interactions from Spatially Resolved Transcriptomics Data. *Nature Methods*, **21**, 1830-1842. <https://doi.org/10.1038/s41592-024-02408-1>
- [20] Yang, W., Wang, P., Xu, S., Wang, T., Luo, M., Cai, Y., *et al.* (2024) Deciphering Cell-Cell Communication at Single-Cell Resolution for Spatial Transcriptomics with Subgraph-Based Graph Attention Network. *Nature Communications*, **15**, Article No. 7101. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-51329-2>
- [21] Keesling, A.R., Rondini, E.A. and Granneman, J.G. (2025) Spatial Transcriptomics of Adipose Tissue: Technologies, Applications, and Challenges. *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome*, **34**, 362-377. <https://doi.org/10.7570/jomes25078>
- [22] An, J., Lu, Y., Chen, Y., Chen, Y., Zhou, Z., Chen, J., *et al.* (2024) Spatial Transcriptomics in Breast Cancer: Providing Insight into Tumor Heterogeneity and Promoting Individualized Therapy. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1499301. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1499301>
- [23] Tang, Z., Zhang, T., Yang, B., Su, J. and Song, Q. (2023) spaCI: Deciphering Spatial Cellular Communications through Adaptive Graph Model. *Briefings in Bioinformatics*, **24**, bbac563. <https://doi.org/10.1093/bib/bbac563>
- [24] Müller-Böttcher, N., Sahay, S., Eils, R. and Ishaque, N. (2025) Spatialleiden: Spatially Aware Leiden Clustering. *Genome Biology*, **26**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1186/s13059-025-03489-7>
- [25] Sciaraffa, N., Gagliano, A., Augugliaro, L. and Coronello, C. (2025) Optimization of Clustering Parameters for Single-Cell RNA Analysis Using Intrinsic Goodness Metrics. *Frontiers in Bioinformatics*, **5**, Article 1562410. <https://doi.org/10.3389/fbinf.2025.1562410>
- [26] Efremova, M., Vento-Tormo, M., Teichmann, S.A. and Vento-Tormo, R. (2020) Cellphonedb: Inferring Cell-Cell Communication from Combined Expression of Multi-Subunit Ligand-Receptor Complexes. *Nature Protocols*, **15**, 1484-1506. <https://doi.org/10.1038/s41596-020-0292-x>
- [27] Zohora, F.T., Paliwal, D., Flores-Figueroa, E., Li, J., Gao, T., Notta, F., *et al.* (2025) Cellnest Reveals Cell-Cell Relay Networks Using Attention Mechanisms on Spatial Transcriptomics. *Nature Methods*, **22**, 1505-1519. <https://doi.org/10.1038/s41592-025-02721-3>
- [28] Pong, A., Mah, C.K., Yeo, G.W. and Lewis, N.E. (2024) Computational Cell-Cell Interaction Technologies Drive Mechanistic and Biomarker Discovery in the Tumor Microenvironment. *Current Opinion in Biotechnology*, **85**, Article ID: 103048. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2023.103048>
- [29] Wu, G., Wang, D., Xiong, F., Wang, Q., Liu, W., Chen, J., *et al.* (2024) The Emerging Roles of CEACAM6 in Human Cancer (Review). *International Journal of Oncology*, **64**, Article No. 27. <https://doi.org/10.3892/ijo.2024.5615>
- [30] Montenegro, R.C., de Souza, P.F.N. and Mesquita, F.P. (2025) APOE and Cancer Immunology. In: Oria, R., Ashford, J.W. and Smith, C.J., Eds., *Apolipoprotein E*, Springer, 1-18. [https://doi.org/10.1007/978-3-031-52641-1\\_34-1](https://doi.org/10.1007/978-3-031-52641-1_34-1)
- [31] Zheng, H., An, M., Luo, Y., Diao, X., Zhong, W., Pang, M., *et al.* (2024) PDGFR $\alpha$ <sup>+</sup>ITGA11<sup>+</sup> Fibroblasts Foster Early-

- Stage Cancer Lymphovascular Invasion and Lymphatic Metastasis via ITGA11-SELE Interplay. *Cancer Cell*, **42**, 682-700.e12. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2024.02.002>
- [32] Sankar, R., John, S., Sharma, K., Devi, P., Chundawat, P. and Gupta, S. (2025) Integrin A11: Key Signaling Pathways and Tumor Dynamics. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, **37**, 546-551. <https://doi.org/10.1016/j.ajoms.2024.12.012>
- [33] Guerrero-Barberà, G., Burday, N. and Costell, M. (2024) Shaping Oncogenic Microenvironments: Contribution of Fibronectin. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **12**, Article 1363004. <https://doi.org/10.3389/fcell.2024.1363004>
- [34] Lin, Y., Choukrani, G., Dubbel, L., Rockstein, L., Freile, J.A., Qi, Y., *et al.* (2024) VISTA Drives Macrophages towards a Pro-Tumoral Phenotype That Promotes Cancer Cell Phagocytosis Yet Down-Regulates T Cell Responses. *Experimental Hematology & Oncology*, **13**, Article No. 35. <https://doi.org/10.1186/s40164-024-00501-x>
- [35] Lou, J., Zhang, J., Song, Z., Zhang, S., Zhao, S., Wei, Y., *et al.* (2025) M2 Macrophage Polarization Mediated by Complement C3 from Hedgehog-Activated Fibroblasts Establishes an Immunosuppressive Niche in Gastric Cancer. *Cancers*, **17**, Article 3164. <https://doi.org/10.3390/cancers17193164>
- [36] Ghasemi, K. (2025) C-C Motif Glycoprotein Ligand 5 (CCL5) and Its GPCR CCR5: Macromolecular Game-Changers in Cancer Biology. *International Journal of Biological Macromolecules*, **329**, Article ID: 147737. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.147737>
- [37] Garg, P., Jallepalli, V.R. and Verma, S. (2024) Unravelling the CXCL12/CXCR4 Axis in Breast Cancer: Insights into Metastasis, Microenvironment Interactions, and Therapeutic Opportunities. *Human Gene*, **40**, Article ID: 201272. <https://doi.org/10.1016/j.humgen.2024.201272>
- [38] Luo, Y., Peng, H., Yao, Q., Xie, Y., Liu, D., Wang, Y., *et al.* (2026) Immunosuppressive Immune Microenvironment Landscapes in Vista-High Gastric Cancer. *British Journal of Cancer*, **134**, 1066-1079. <https://doi.org/10.1038/s41416-025-03290-0>
- [39] Kouzeli, A., Collins, P.J., Metzemaekers, M., Meyrath, M., Szpakowska, M., Artinger, M., *et al.* (2020) CXCL14 Preferentially Synergizes with Homeostatic Chemokine Receptor Systems. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 561404. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.561404>
- [40] Belhabib, I., Zaghoudi, S., Lac, C., Bousquet, C. and Jean, C. (2021) Extracellular Matrices and Cancer-Associated Fibroblasts: Targets for Cancer Diagnosis and Therapy? *Cancers*, **13**, Article 3466. <https://doi.org/10.3390/cancers13143466>
- [41] Hui, B., Lu, C., Li, H., Hao, X., Liu, H., Zhuo, D., *et al.* (2022) Inhibition of APOE Potentiates Immune Checkpoint Therapy for Cancer. *International Journal of Biological Sciences*, **18**, 5230-5240. <https://doi.org/10.7150/ijbs.70117>
- [42] Yang, Y., Li, J., Lei, W., Wang, H., Ni, Y., Liu, Y., *et al.* (2023) CXCL12-CXCR4/CXCR7 Axis in Cancer: From Mechanisms to Clinical Applications. *International Journal of Biological Sciences*, **19**, 3341-3359. <https://doi.org/10.7150/ijbs.82317>
- [43] Holderried, T.A.W., de Vos, L., Bawden, E.G., Vogt, T.J., Dietrich, J., Zarbl, R., *et al.* (2019) Molecular and Immune Correlates of TIM-3 (HAVCR2) and Galectin 9 (LGALS9) mRNA Expression and DNA Methylation in Melanoma. *Clinical Epigenetics*, **11**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/s13148-019-0752-8>

附录

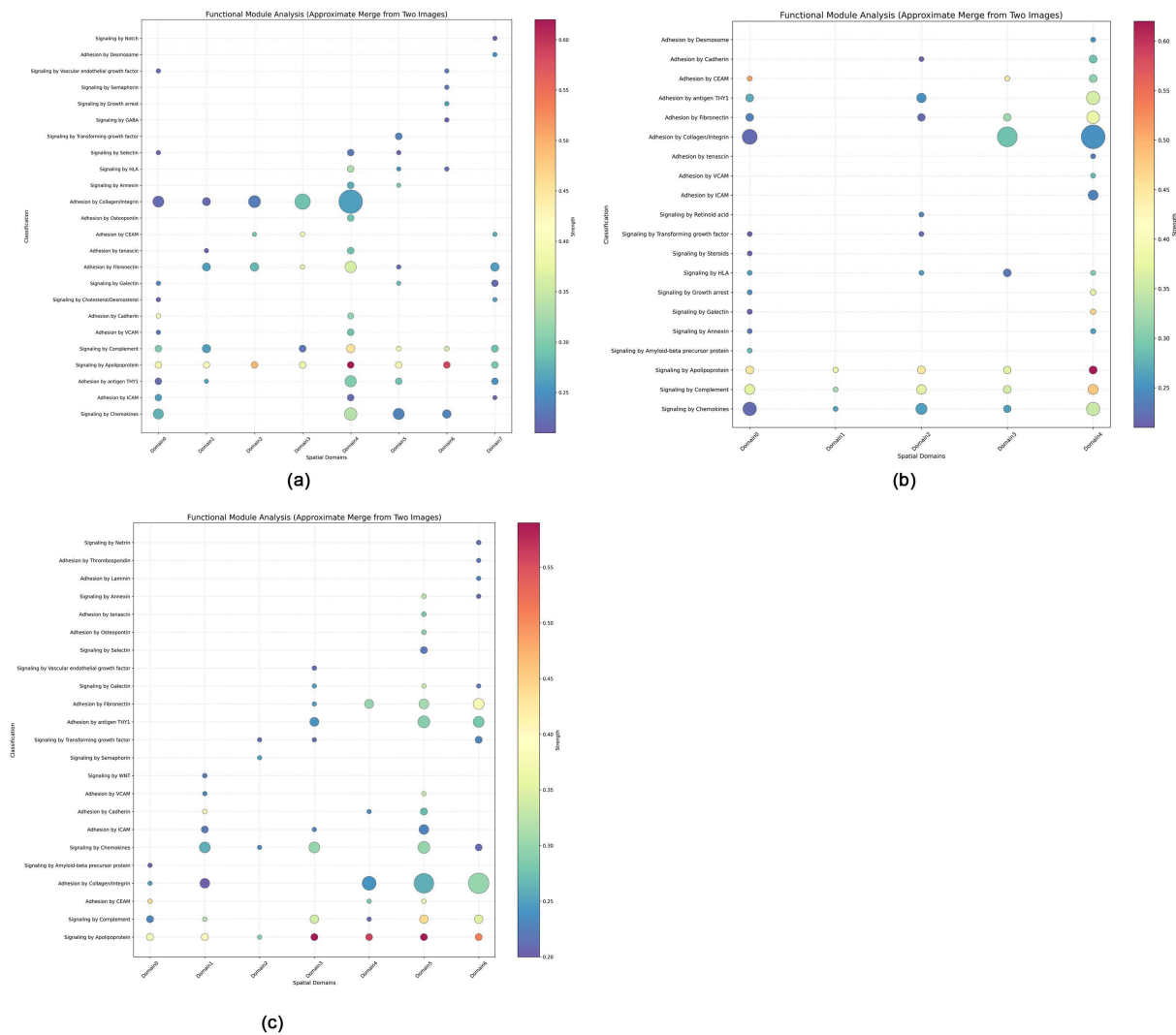


Figure A1. Functional bubble chart for samples: (a) Functional bubble chart for Sample 2; (b) Functional bubble chart for Sample 3; (c) Functional bubble chart for Sample 4

图 A1. 样本功能气泡图: (a) 样本 2 功能气泡图; (b) 样本 3 功能气泡图; (c) 样本 4 功能气泡图

**Table A1.** Summary table of typical cross-domain interface communication axes and functions**表 A1.** 典型跨域界面通讯轴及功能汇总表

跨域交互方向	样本	空间域指向	核心跨域通讯轴 (配体 - 受体)	生物学功能描述
肿瘤实质区→ 界面/间质	样本 1	D0→D3	APOE-TYROBP	调节脂质代谢并促进髓系成分募集
	样本 2	D0→D5	NTN1-UNC5A	启动 Wnt 信号通路诱导局部状态转换
	样本 3	D0→D3	CEACAM6-CEACAM6	维持肿瘤巢边界的物理完整性与黏附
	样本 4	D0→D4	INHBB-ACVR1	调节边界处细胞的增殖与分化稳态
	样本 5	D3→D0	SRD5A1-AR	介导雄激素信号引导的代谢重编程
反应性实质→ 肿瘤/界面	样本 1	D1→D0	CEACAM6-CEACAM6	介导异质性细胞间的接触识别与黏附
	样本 2	D5→D0	COL1A2-ITGA11	介导细胞外基质重组与机械力传导
	样本 3	D5→D2	COL1A2-ITGA11	提供基质硬化支撑并辅助肿瘤扩张
	样本 4	D4→D0	TGFB2-TGFBR3	诱导肿瘤边界发生上皮间质转化(EMT)
	样本 5	D5→D4	COL1A1-ITGA11	构建肿瘤侵袭前沿的胶原纤维骨架
界面/间质→ 免疫生态位	样本 1	D5→D4	APOE-TYROBP	建立局部的免疫抑制与促癌微环境
	样本 2	D4→D3	SELPLG-SELL	调节边界处免疫细胞的跨内皮招募
	样本 3	D0→D1	HLA-E-VSIR	触发 VISTA 检查点信号实现免疫逃逸
	样本 4	D4→D1	COL13A1-ITGA10	调节免疫微环境与组织结构的锚定
	样本 5	D5→D2	LGALS9-HAVCR2	诱导 T 细胞功能耗竭以削弱免疫应答

**Table A2.** Configuration of key hyperparameters**表 A2.** 关键超参数的设置

模块	超参数	代码变量	取值
加权质控	图像权重	alpha	0.6
加权质控	阈值系数	std_factor	1.2
自适应图构建	邻居数	k	25
自适应图构建	基础空间权重	alpha_base	0.5
自适应图构建	空间核宽度	sigma	50
模型训练	学习率	lr	$1 \times 10^{-3}$
模型训练	权重衰减	weigh_decay	$1 \times 10^{-4}$
模型训练	最大训练轮数	epochs	200
损失函数	图平滑损失权重	lambda_smooth	0.1
损失函数	边重构损失函数	lambda_edge	0.05
潜变量后处理	平滑系数	beta	0.6
聚类	Leiden 分辨率	resolution	0.2