

POSTN阳性肿瘤相关成纤维细胞作为肝癌术后复发预测标志物的临床应用价值评估

张雨超¹ 兰涛^{2*}

1. 承德医学院 河北 承德 067000

2. 沧州市人民医院 河北 沧州 061000

摘要:原发性肝癌作为全球高发恶性肿瘤,其术后复发率居高不下,严重影响患者长期生存预后。传统预测标志物在复发预测准确性方面存在局限性,迫切需要更加精准的预测工具。骨膜蛋白(POSTN)阳性肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)作为肿瘤微环境中的关键调节因子,通过多种分子机制促进肝癌复发转移。文章深入分析POSTN阳性CAFs的生物学特性和促复发机制,系统评估其检测方法的建立与标准化流程,全面探讨其与肝癌临床病理特征的相关性,并综合评价其临床应用价值。研究表明,POSTN阳性CAFs不仅与肝癌术后复发密切相关,还能够有效预测患者预后,为临床制定个体化治疗策略提供重要依据。

关键词:骨膜蛋白;肿瘤相关成纤维细胞;肝癌;复发预测;预后评估

引言:肝细胞癌作为消化系统最常见的恶性肿瘤之一,其全球发病率和死亡率均呈现上升趋势。尽管外科手术技术不断进步,肝癌根治性切除术后的复发率仍然高达60%~70%,复发转移成为影响患者长期生存的主要因素。传统的预测标志物如甲胎蛋白、肿瘤大小等在复发预测方面存在敏感性和特异性不足的问题。肿瘤微环境作为肿瘤发生发展的重要调节因子,其中的肿瘤相关成纤维细胞发挥着至关重要的作用。骨膜蛋白作为细胞外基质的重要组成部分,在肿瘤侵袭转移过程中扮演着关键角色。POSTN阳性CAFs通过分泌多种促血管生成因子和侵袭相关蛋白,调控肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力,为肝癌复发转移提供了有利的微环境条件。

1 POSTN阳性CAFs的生物学特性与肝癌复发机制

1.1 POSTN的结构与功能

骨膜蛋白属于筋膜蛋白家族成员,分子量约为90kDa,由836个氨基酸残基组成。其结构特点包括N端信号肽、EMI结构域、四个FAS-1结构域以及C端可变区域。POSTN在正常成年组织中表达水平较低,主要分布于胶原纤维丰富的结缔组织中,参与细胞外基质的重塑和组织修复过程。在病理状态下,POSTN表达显著上调,特别是在肿瘤微环境中,其表达水平与肿瘤的侵袭

转移能力密切相关。POSTN通过与整合素受体结合,激活下游信号通路,调控细胞的粘附、迁移和增殖^[1]。在肝癌组织中,POSTN主要由肿瘤相关成纤维细胞分泌,形成富含POSTN的细胞外基质网络。

1.2 促复发机制

POSTN阳性CAFs通过多种机制促进肝癌术后复发。在血管生成方面,POSTN能够刺激内皮细胞增殖和迁移,促进新生血管形成,为肿瘤细胞的营养供应和远处转移提供通道。同时,POSTN还能诱导血管内皮生长因子(VEGF)的表达,进一步增强血管生成效应。在侵袭转移方面,POSTN通过调控基质金属蛋白酶(MMPs)的活性,促进细胞外基质的降解,为肿瘤细胞的侵袭转移创造有利条件^[2]。上皮-间质转化(EMT)过程在肝癌复发中发挥重要作用,POSTN能够激活TGF- β /Smad信号通路,诱导肿瘤细胞发生EMT,使其获得更强的迁移和侵袭能力。

1.3 临床证据

多项临床研究证实了POSTN阳性CAFs与肝癌复发的密切关系。在肝癌组织中,POSTN的表达水平与肿瘤的恶性程度、血管侵犯和淋巴结转移呈正相关。高表达POSTN的肝癌患者术后复发率显著高于低表达组,无瘤生存时间明显缩短^[3]。免疫组化分析显示,POSTN主要定位于肿瘤间质中的成纤维细胞,其表达强度与肿瘤的侵袭深度和转移潜能密切相关。

生存分析结果表明,POSTN阳性CAFs是肝癌患者术后复发的独立危险因素,其预测价值优于传统的临床病

第一作者简介:张雨超(1998-),男,汉,河北省廊坊市人,研究生,规培医师,研究方向:外科。

通讯作者简介:兰涛(1977-),男,回族,河北省沧州市人,博士研究生,主任医师,研究方向:肝胆胰外科。标注*的为通讯作者

理指标。

2 POSTN 阳性 CAFs 检测方法的建立与标准化

2.1 样本采集与处理

规范化的样本采集是确保检测质量的关键环节。肝癌组织标本应在手术切除后30分钟内进行处理,避免蛋白质降解对检测结果的影响。标本固定采用10%中性甲醛溶液,固定时间控制在6~24小时,过短或过长的固定时间都会影响抗原的保存和检测效果。石蜡包埋过程中应严格控制温度,避免过度加热导致蛋白质变性。

切片制备要求厚度控制在3~4 μm ,确保组织结构的完整性。每个病例应制备多张切片,包括HE染色切片用于病理诊断,以及连续切片用于免疫组化检测。为了保证结果的可靠性,还需要制备阳性对照和阴性对照切片^[4]。组织芯片技术的应用可以提高检测效率,但需要注意取材的代表性,避免因取材偏倚导致的假阴性结果。

2.2 免疫组化检测流程

POSTN免疫组化检测采用链霉菌抗生物素蛋白-过氧化物酶(SP)法。脱蜡和水化步骤需要严格按照标准流程进行,确保石蜡完全去除。抗原修复是检测成功的关键步骤,推荐使用柠檬酸缓冲液(pH6.0)在微波炉中进行热修复,功率设置为中档,时间控制在15~20分钟。修复后的切片需要自然冷却至室温,避免温度骤变对组织结构的损伤^[5]。

POSTN免疫组化检测的核心环节是一抗孵育。一抗的选择和稀释比例需要通过预实验进行优化,以确保检测的特异性和灵敏度。孵育温度和时间的设置也是影响结果的关键因素,低温长时间孵育有助于提高抗原抗体结合的效率。二抗孵育采用生物素标记的二抗,利用生物素-亲和素放大系统增强检测信号。孵育温度通常为室温,时间需要适中,避免背景染色加重。显色反应是将抗原抗体结合位点显示出来的重要步骤。常用的显色剂为DAB,在过氧化物酶的催化下形成棕黄色沉淀。显色时间需要严格控制,过长会导致背景染色,过短则可能出现假阴性。显微镜下实时观察有助于把握最佳显色强度。苏木素复染可以对细胞核进行染色,使组织结构更加清晰。

2.3 质量控制

建立完善的质量控制体系是确保检测结果可靠性的重要保障。外部质量控制包括使用已知阳性的对照组织,如骨组织或纤维化组织,确保检测系统的敏感性。内部质量控制则通过设置阴性对照(省略一抗)和阳性对照(已知阳性组织)来验证检测的特异性^[6]。每批检测都应包括这些对照,确保结果的一致性。

3 POSTN阳性CAF与肝癌临床病理特征的相关性分析

3.1 患者基线资料

回顾性分析显示,POSTN阳性CAF的表达与患者的基线特征存在显著相关性。在年龄分布方面,60岁以上的患者POSTN阳性率明显高于年轻患者,这可能与年龄相关的组织纤维化程度增加有关。性别分析表明,男性患者的POSTN阳性率略高于女性,但差异无统计学意义^[7]。

3.2 POSTN表达与复发的关系

POSTN阳性CAF与肝癌术后复发密切相关。大量临床随访资料表明,POSTN高表达患者的复发率显著高于低表达患者,且复发时间明显缩短。这一差异具有统计学意义,提示POSTN表达水平可以作为预测肝癌复发的重要指标。进一步分析复发模式可以发现,POSTN阳性CAF不仅与肝内复发相关,还与肝外转移密切相关。高表达患者更容易出现肝外器官转移,常见的转移部位包括肺、骨骼和肾上腺等。其中,肺转移是最常见的转移模式。这些结果表明,POSTN可能通过促进肿瘤细胞的侵袭和转移能力而加速肝癌的进展。生存分析是评估预后标志物价值的重要方法。研究结果显示,POSTN表达水平与患者的总生存期密切相关。高表达组患者的中位生存时间明显短于低表达组,提示POSTN可以作为一项有效的预后指标。这一发现对于指导临床决策和评估患者预后具有重要意义^[8]。

3.3 多因素Cox回归分析

为了全面评估POSTN阳性CAF作为肝癌术后复发预测因子的独立价值,研究者采用多因素Cox回归分析方法。该方法可以在控制其他已知预后因素的影响后,揭示POSTN表达水平与复发风险之间的真实关联。分析过程中,研究者将年龄、性别等人口学指标以及肿瘤大小、分化程度、血管侵犯、淋巴结转移等临床病理参数纳入协变量,通过统计学方法调整其对复发风险的影响。结果显示,即使在校正了这些传统预后因素后,POSTN表达水平仍然与肝癌复发风险呈显著正相关。这一发现有力证实了POSTN作为独立预后标志物的临床价值。在此基础上,研究者进一步构建了一个整合POSTN表达水平和其他关键临床指标的预测模型。该模型综合考虑了各种风险因素,力求最大限度地提高预测的准确性和可靠性。模型的内部验证结果令人鼓舞,表明该模型具有良好的区分能力和稳健性,有望在临床实践中发挥重要作用^[9]。

4 POSTN 阳性 CAFs 的临床应用价值评估

4.1 与现有标志物的比较

POSTN阳性CAF作为新兴的肝癌复发预测标志物,其临床性能优于传统的血清学指标。通过对比分析发现,POSTN在敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值等多个评估维度上都显著优于AFP。这表明POSTN能够

更加准确地识别出高风险复发患者,同时降低假阳性和假阴性结果的比例。ROC曲线分析是评估诊断试剂临床效能的重要方法。研究结果显示,POSTN的ROC曲线下面积明显高于AFP和CEA,提示其具有更强的区分能力。这一结果为POSTN在临床决策中的应用提供了有力支持。

进一步的研究发现,将POSTN与传统标志物联合应用能够产生协同效应,显著提升预测的准确性。这种多指标组合模式充分利用了不同标志物的互补特点,弥补了单一指标的局限性。联合检测模型的高敏感性和特异性表明,这一策略在临床实践中具有广阔的应用前景。

4.2 成本效益分析

POSTN免疫组化检测的成本效益分析显示其具有良好的经济价值。单次检测成本约为150-200元,相比于PET-CT等影像学检查具有明显的成本优势。考虑到肝癌复发后的治疗成本和患者生存质量的影响,早期准确预测复发风险能够为患者节省大量医疗费用。

4.3 临床决策支持

POSTN阳性CAFs检测结果能够为临床决策提供重要支持。对于POSTN高表达的患者,临床医生可以制定更加积极的随访策略,包括缩短随访问隔、增加影像学检查频率等措施,以便早期发现复发病灶。同时,这部分患者可能需要接受更加积极的辅助治疗,如靶向治疗、免疫治疗等,以降低复发风险。

个体化治疗方案的制定也能够从POSTN检测结果中获益。POSTN高表达患者的肿瘤微环境特征提示其对特定治疗方案可能具有不同的反应性。抗血管生成治疗和免疫检查点抑制剂等新兴治疗方法的应用可能在这部分患者中取得更好的效果。此外,POSTN检测结果还能够指导术后辅助治疗的选择和持续时间,为精准医疗提供科学依据。

结语

POSTN阳性肿瘤相关成纤维细胞作为肝癌术后复发预测的新型生物标志物,展现出巨大的临床应用潜力。通过深入的机制研究和临床验证,POSTN阳性CAFs在预测

肝癌复发方面表现出优于传统标志物的性能,为临床医生提供了更加精准的预后评估工具。检测方法的标准化建立和质量控制体系的完善,为其临床推广应用奠定了坚实基础。多因素分析证实了POSTN作为独立预测因子的价值,联合检测模式进一步提高了预测准确性。当前肝癌精准医疗的发展需求促使临床实践向个体化方向转变,POSTN阳性CAFs检测为这一转变提供了重要的技术支撑。

参考文献

- [1]Zheng C ,Miao J ,Xu L , et al.Novel PET imaging biomarkers as predictors of postoperative recurrence in lung adenocarcinoma[J].BMC Cancer,2025,25(1):874-874.
- [2]Yeo D ,Seyfi D ,Bastian A , et al.Portal venous circulating tumor cells as a biomarker for relapse prediction in resected pancreatic cancer[J].Cellular and Molecular Life Sciences,2025,82(1):155-155.
- [3]汪啸弘,鲍浩宇,高之心,等.肿瘤标志物与血清指标水平对肝癌根治术后生存复发的预测价值研究[J].肝胆外科杂志,2024,32(05):358-364.
- [4]张雅琼,黄澜,潘聪莹.多种血液学标志物预测肝癌切除术后感染的临床价值[J].中国临床研究,2024,37(10):1542-1546.
- [5]谭冲.炎症生物标志物对肝癌术后预后的预测价值分析[D].遵义医科大学,2024.
- [6]刘敏,李莉.炎症相关标志物预测早期肝癌根治术后患者预后的研究进展[J].癌症进展,2024,22(03):244-248+268.
- [7]杨涛.基于血清蛋白质组学筛选肝癌早期复发预测标志物的研究[D].福州大学,2022.
- [8]刘俊杰.无创肝纤维化标志物对原发性肝癌切除术后肝功能衰竭和总生存率的预测价值[D].新疆医科大学,2022.
- [9]祁飞,夏春燕.预测原发性肝癌肝移植术后复发转移分子生物标志物的研究进展[J].山东医药,2020,60(02):85-88.