

FOSB、SPP1 基因表达对经肝动脉介入化疗栓塞术治疗的中晚期肝癌生存期预测价值*

燕普¹ 蔡瑜¹ 曾建挺²

(1. 西安医学院第一附属医院普外科, 陕西 西安 710077; 2. 重庆大学附属肿瘤医院肝胆胰肿瘤外科, 重庆 400030)

【摘要】 目的 探讨骨肉瘤原癌基因同源物 B(FOSB)、分泌性磷蛋白 1(SPP1) 基因表达对经肝动脉介入化疗栓塞术治疗的中晚期肝癌患者术后生存期的预测价值。方法 回顾性分析 2016 年 1 月—2017 年 10 月在西安医学院第一附属医院进行诊治的中晚期肝癌患者 115 例作为研究对象, 根据 FOSB、SPP1 基因表达水平分为 FOSB 高表达组 ($n=52$)、FOSB 低表达组 ($n=63$) 及 SPP1 高表达组 ($n=89$)、SPP1 低表达组 ($n=26$)。同时选取 115 例健康体检者为健康对照组。分析 FOSB、SPP1 表达与中晚期肝癌患者临床病理特征的关系。对纳入研究的患者进行为期 60 个月的随访, Logistics 风险回归模型分析影响患者生存期的危险因素。Kaplan-Meier 生存曲线分析 FOSB、SPP1 表达水平与患者生存预后的关系。结果 肝癌患者外周血单个核细胞中 FOSB mRNA 表达水平明显低于健康对照组, SPP1 mRNA 表达水平明显高于健康对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。FOSB、SPP1 表达在中晚期肝癌患者肿瘤大小、Child-Pugh 分级、淋巴转移、BCLC 分期方面比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。单因素分析结果显示, 存活组和死亡组在肿瘤大小、Child-Pugh 分级、淋巴转移、BCLC 分期、FOSB、SPP1 表达方面比较, 差异均具有统计学意义 ($P<0.05$)。肿瘤大小、Child-Pugh 分级、淋巴转移、BCLC 分期、FOSB 低表达、SPP1 高表达均为中晚期肝癌患者生存期的独立危险因素 ($P<0.05$)。随访时间 60 个月, 患者生存率为 17.39% (20/115), FOSB 高表达组中位生存时间为 39.7 个月, 明显高于 FOSB 低表达组的 19.3 个月 ($P<0.05$); SPP1 低表达组中位生存时间为 40 个月, 明显高于 SPP1 高表达组的 18 个月 ($P<0.05$)。结论 FOSB 在中晚期肝癌患者中表达明显下调, SPP1 表达上调, 其对预测中晚期肝癌患者肝动脉介入化疗栓塞术治疗生存期具有一定的价值。FOSB、SPP1 有望成为评估介入手术治疗患者预后的潜在指标, 可协同肿瘤大小、Child-Pugh 分级、淋巴转移、BCLC 分期等临床指标预测或评估肝癌患者术后生存情况。

【关键词】 FOSB; SPP1; 经肝动脉介入化疗栓塞术; 中晚期肝癌; 生存期; 预测价值

【中图分类号】 R735.7 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.010

Predictive value of FOSB and SPP1 gene expression on survival of intermediate to advanced hepatocellular carcinoma treated with transhepatic arterial interventional chemoembolization

YAN Pu¹, CAI Yu¹, ZENG Jianting²

(1. Department of General Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710077, China;

2. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Tumor Surgery, Cancer Hospital Affiliated to Chongqing University, Chongqing 400030, China)

【Abstract】 **Objective** To analyze the expression level of osteosarcoma proto-oncogene B (FOSB) and secretory phosphoprotein 1 (SPP1) in liver cancer tissues of patients with advanced liver cancer treated by transcatheter arterial chemoembolization. **Methods** A retrospective analysis was performed on 115 patients with advanced liver cancer diagnosed and treated in the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University in Shanxi Province from January 2016 to October 2017. According to the level of FOSB and SPP1 gene expression, they were divided into 52 cases of FOSB high

基金项目: 陕西省教育厅专项科研项目 (20JK0887)

通讯作者: 蔡瑜, E-mail: dgjvhk@163.com

引用本文: 燕普, 蔡瑜, 曾建挺. FOSB、SPP1 基因表达对经肝动脉介入化疗栓塞术治疗的中晚期肝癌生存期预测价值[J]. 西部医学, 2024, 36

(7): 992-997. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3511.2024.07.010

expression group, 63 cases of *FOSB* low expression group, 89 cases of *SPP1* high expression group and 26 cases of *SPP1* low expression group. To analyze the relationship between the expression of *FOSB* and *SPP1* and the clinicopathological characteristics of patients with advanced hepatocellular carcinoma, the patients included in the study were followed up for 60 months. Logistic risk regression model was used to analyze the risk factors affecting the survival period of patients. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between the expression level of *FOSB* and *SPP1* and the survival and prognosis of patients. **Results** The expression level of *FOSB* mRNA in peripheral blood mononuclear cells of patients with liver cancer was significantly lower than that of the healthy control group, and the expression level of *SPP1* mRNA was significantly higher than that of the healthy control group ($P < 0.05$). The expression of *FOSB* and *SPP1* was significantly different in tumor size, Child-Pugh grade, lymph node metastasis and BCLC stage in patients with advanced hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$). The results of univariate analysis showed that there were statistically significant differences between the survival group and the death group in tumor size, Child-Pugh grade, lymph node metastasis, BCLC stage, *FOSB* and *SPP1* expression ($P < 0.05$). Tumor size, Child-Pugh grade, lymph node metastasis, BCLC stage, low expression of *FOSB* and high expression of *SPP1* were all independent risk factors for survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma ($P < 0.05$). The follow-up time was 60 months. The survival rate of patients was 17.39% (20/115). The median survival time of *FOSB* high expression group was 39.7 months, which was significantly higher than 19.3 months of *FOSB* low expression group ($P < 0.05$). And the median survival time of the low-expression *SPP1* group was 48 months. It was significantly higher than that in *SPP1* high expression group at 37.5 months ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression level of *FOSB* is significantly down-regulated and the expression of *SPP1* is up-regulated in patients with advanced liver cancer, which has certain value in predicting the survival period of patients with advanced liver cancer treated by transcatheter arterial chemoembolization. *FOSB* and *SPP1* are expected to become potential indicators to evaluate the prognosis of patients undergoing interventional therapy, and can predict or evaluate the survival of patients with liver cancer after surgery in cooperation with clinical indicators such as Child-Pugh grade, lymph node metastasis, BCLC stage.

【Key words】 *FOSB*; *SPP1*; Transhepatic arterial interventional chemoembolization; Intermediate to advanced hepatocellular carcinoma; Survival; Predictive value

肝癌是在全球范围内最常见的恶性肿瘤,其发病率及死亡率较高,但大多数肝癌患者在肝癌晚期出现症状后才就医,因此肝癌的早期诊断对治疗具有重要意义^[1]。目前,甲胎蛋白(Alpha fetoprotein, AFP)是用于肝癌临床诊断的诊断生物标志物,但其存在与诊断不准确相关的问题,根据调查,32%~59%的肝癌患者 AFP 水平正常^[2]。此外,癌症患者的预后对患者的生活质量和治疗具有重要意义。因此,有必要寻找新的、更准确的肝癌生物标志物,以提高患者生存率,改善患者预后。骨肉瘤原癌基因同源物 B(*FOSB*)属于 FOS 家族成员之一,广泛存在于机体各个组织中,参与细胞的增殖分化等生物学过程^[3]。有研究发现^[4], *FOSB* 为激活蛋白 1 复合物的成员,也是 *ZESTE* 基因增强子人类同源物 2(Enhancer of zeste homolog 2, *EZH2*)的下游靶标, *EZH2* 介导的对 *FOSB* 表达的重新激活可能为 *EZH2* 抑制剂抗乳腺癌作用的基础。分泌性磷蛋白 1(Secretory phosphoprotein 1, *SPP1*)是一种分泌性趋化因子样糖磷蛋白,也是肿瘤相关炎症的主要介质,在前列腺癌的研究中发现^[5], *SPP1* 的表达明显上调,且其能够诱导多药耐药性的产生,增加临床治疗难度。此外,生物信息学分析发现^[6], *FOSB* 在肝细胞癌组织中的表达明显降低, *SPP1* 在

肝细胞癌组织中的表达明显升高。但关于其与中晚期肝癌患者术后生存期的关系尚不明确。本研究以接受肝动脉介入化疗栓塞术治疗的中晚期肝癌患者为研究对象,旨在探讨 *FOSB*、*SPP1* 基因表达对中晚期肝癌患者术后生存期的预测价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2016 年 1 月—2017 年 10 月在西安医学院第一附属医院进行诊治的中晚期肝癌患者 115 例作为研究对象。纳入标准:①均符合关于肝癌的诊治标准^[7],肝癌诊断标准符合美国肝病学会或欧洲肝病学会指南标准。②符合巴塞罗那分期(BCLC)B 期或 C 期。③所有患者均进行肝动脉介入化疗栓塞术。④所有研究对象具有基本的语言、听力等能力,患者及家属知情并签署知情同意书。⑤患者均为首次发病,参与研究前未进行过其他治疗。⑥卡氏评分超过 60 分。排除标准:①合并胃癌、肺癌等其他恶性肿瘤者。②肝肾功能或心脏功能出现严重异常的患者。③对肝动脉介入化疗栓塞术不耐受的患者。④凝血功能异常或合并感染性疾病的患者。应用 ROC 曲线确定 *FOSB*、*SPP1* mRNA 诊断肝癌的最佳临界值,将 115 例患者根据最佳临界值分组,分为 *FOSB* 低表达组($FOSB \leq 0.62$)63 例, *FOSB* 高

表达组 ($FOSB > 0.62$) 52 例, $SPP1$ 低表达组 ($SPP1 \leq 2.03$) 26 例, $SPP1$ 高表达组 ($SPP1 > 2.03$) 89 例。同时选取 115 例健康体检者为对照组。本研究经过医院伦理委员会同意批准且符合医学伦理学相关原则。

1.2 方法

1.2.1 肝动脉介入化疗栓塞术^[8] 所有患者均接受传统的肝动脉介入化疗栓塞术治疗,即使用 2~20 mL 碘化油与多柔比星 (10~40 mg) 和丝裂霉素 (2~10 mg) 混合形成乳剂,通过肝动脉导管选择性注射到肿瘤的供血动脉中,然后使用明胶海绵或 PVA 颗粒进行动脉栓塞,直到主供血动脉的血流停止。肝动脉介入化疗栓塞术后 4 至 8 周进行增强 CT 扫描,如果患者在术后评估中仍有残余活动性病变,且肝功能允许可以再次进行肝动脉介入化疗栓塞术治疗。

1.2.2 实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 法检测外周血单个核细胞中 $FOSB$ 、 $SPP1$ 表达情况 肝癌患者于术后 3 d 及健康对照组于体检时清晨空腹时抽取 8 mL 静脉全血,肝素抗凝,采用密度梯度离心法分离外周血单个核细胞。用 TRIZOL 法提取外周血单个核细胞总 RNA,用紫外分光光度计测定 RNA 的质量和浓度,提取的 RNA 纯度在 1.8~2.1 之间视为非常高。使用 Primer 5 软件设计引物(南京金瑞科技有限公司),取 RNA 样品 2 μ g,测定 $FOSB$ 、 $SPP1$ mRNA 表达。取 PCR 产物各 5 μ L。以 GAPDH 作为内部参考基因,通过使用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 数据统计方法获得 $FOSB$ 、 $SPP1$ mRNA。

1.3 观察指标 分析 $FOSB$ 、 $SPP1$ 表达与中晚期肝癌患者临床病理特征的关系,包括年龄、性别、吸烟史、肿瘤大小、Child-Pugh 分级^[9]、淋巴结转移、BCLC 分期、是否有肝硬化。

1.4 随访 对纳入研究的中晚期肝癌患者通过电话或门诊的方法进行随访,随访开始时间为患者接受手术治疗结束时间,随访时间 60 个月,分析中晚期肝癌患者生存期的影响因素。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件进行统计学数据分析,计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,行 t 检验,计数资料以 [$n(\%)$] 表示,行 χ^2 检验。Logistics 风险回归模型分析影响患者生存期的危险因素。Kaplan-Meier 生存曲线分析 $FOSB$ 、 $SPP1$ 表达水平与患者生存预后的关系。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝癌患者及健康对照组 $FOSB$ 、 $SPP1$ mRNA 表达比较 肝癌组外周血单个核细胞中 $FOSB$ mR-

NA 表达水平明显低于健康对照组, $SPP1$ mRNA 表达水平明显高于健康对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 肝癌患者及健康对照组 $FOSB$ 、 $SPP1$ mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)
Table 1 Comparison of $FOSB$ and $SPP1$ mRNA expression in patients with liver cancer and healthy control group

组别	<i>n</i>	$FOSB$ mRNA	$SPP1$ mRNA
肝癌组	115	0.55 \pm 0.12	5.15 \pm 1.23
健康对照组	115	1.02 \pm 0.39	1.38 \pm 0.20
<i>t</i>		12.352	32.443
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 $FOSB$ 、 $SPP1$ 表达与中晚期肝癌患者临床病理特征的关系 $FOSB$ 、 $SPP1$ 低、高表达组在中晚期肝癌患者肿瘤大小、Child-Pugh 分级、淋巴转移、BCLC 分期方面比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),而在年龄、性别、吸烟史、肝硬化史等方面比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 中晚期肝癌患者生存期的单因素分析 经单因素分析发现,存活组和死亡组在肿瘤大小、Child-Pugh 分级、淋巴转移、BCLC 分期、 $FOSB$ 、 $SPP1$ 表达方面比较,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 中晚期肝癌患者生存期的多因素分析 经 Logistics 多因素分析发现,肿瘤大小、Child-Pugh 分级、淋巴转移、BCLC 分期、 $FOSB$ 低表达、 $SPP1$ 高表达均为影响中晚期肝癌患者生存期的独立危险因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 $FOSB$ 、 $SPP1$ 表达水平与患者生存预后的关系 对纳入研究的 115 例中晚期肝癌患者进行随访,随访时间 60 个月,患者生存率为 17.39% (20/115)。Kaplan-Meier 生存曲线结果显示, $FOSB$ 高表达组中位生存时间为 39.7 个月,明显高于 $FOSB$ 低表达组的 19.3 个月 ($P < 0.05$); $SPP1$ 低表达组中位生存时间为 40 个月,明显高于 $SPP1$ 高表达组的 18 个月 ($P < 0.05$)。见图 1。

3 讨论

肝癌是第六大最常诊断的癌症,也是第四大最常见的癌症死亡原因。据相关统计^[10],在东亚地区肝癌的发病率最高,约占全球总数的 35.5%。肝癌的发病原因较为复杂,慢性乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、黄曲霉素污染的食物、酗酒、吸烟、2 型糖尿病等均为影响肝癌发生的重要危险因素^[11]。现代医学研究表明^[12],肝脏痛觉程度较低,即使出现肝脏疾病,身体也无法通过疼痛反馈机制感知或识别。肝脏疾病的临床表现较为轻微,大多数肝癌患者在晚期才能被诊断出来,患者预后较差。因此,早期识别肝癌的诊断及

表 2 FOSB、SPP1 表达与中晚期肝癌患者临床病理特征的关系 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 2 The relationship between the expression of FOSB and SPP1 and the clinicopathological characteristics of patients with advanced hepatocellular carcinoma

项目	n	FOSB		χ^2	P	SPP1		χ^2	P
		低表达组 (n=63)	高表达组 (n=52)			低表达组 (n=26)	高表达组 (n=89)		
年龄(岁)				0.419	0.517			1.663	0.197
<55	67	35(55.56)	32(61.54)			18(69.23)	49(55.06)		
≥55	48	28(44.44)	20(38.46)			8(30.77)	40(44.94)		
性别				1.550	0.213			0.087	0.768
女	56	34(53.97)	22(42.31)			12(46.15)	44(49.44)		
男	59	29(46.03)	30(57.69)			14(53.85)	45(50.56)		
吸烟史				1.158	0.282			1.311	0.252
有	55	33(52.38)	22(42.31)			15(57.69)	40(44.94)		
无	60	30(47.62)	30(57.69)			11(42.31)	49(55.06)		
肿瘤大小(cm)				4.973	0.026			11.440	0.001
≤5	39	27(42.86)	12(23.08)			16(61.54)	23(25.84)		
>5	76	36(57.14)	40(76.92)			10(38.46)	66(74.16)		
Child-Pugh 分级				28.694	<0.001			7.443	0.006
A	71	25(39.68)	46(88.46)			22(84.62)	49(55.06)		
B+C	44	38(60.32)	6(11.54)			4(15.38)	40(44.94)		
淋巴转移				37.549	<0.001			5.151	0.023
是	44	40(63.49)	4(7.69)			5(19.23)	39(43.82)		
否	71	23(36.51)	48(92.31)			21(80.77)	50(56.18)		
BCLC 分期				4.847	0.028			6.169	0.013
B 期	55	36(57.14)	19(36.54)			18(69.23)	37(41.57)		
C 期	60	27(42.86)	33(63.46)			8(30.77)	52(58.43)		
肝硬化				3.370	0.066			0.530	0.467
有	46	30(47.62)	16(30.77)			12(46.15)	34(38.20)		
无	69	33(52.38)	36(69.23)			14(53.85)	55(61.80)		

表 3 中晚期肝癌患者生存期的单因素分析 [$n(\times 10^{-2})$]

Table 3 Single factor analysis of survival period of patients with advanced liver cancer

指标	n	存活组 (n=20)	死亡组 (n=95)	t	P
年龄(岁)				0.452	0.501
<55	67	13(65.00)	54(56.84)		
≥55	48	7(35.00)	41(43.16)		
性别				0.017	0.898
女	56	10(50.00)	46(48.42)		
男	59	10(50.00)	49(51.58)		
吸烟史				0.594	0.441
有	55	8(40.00)	47(49.47)		
无	60	12(60.00)	48(50.53)		
肿瘤大小(cm)				7.351	0.007
≤5	39	12(40.00)	27(28.42)		
>5	76	8(60.00)	68(71.58)		
Child-Pugh 分级				5.546	0.019
A	71	17(85.00)	54(56.84)		
B+C	44	3(15.00)	41(43.16)		
淋巴转移				8.186	0.004
是	44	2(10.00)	42(44.21)		
否	71	18(90.00)	53(55.79)		
BCLC 分期				4.771	0.029
B 期	55	14(70.00)	41(43.16)		
C 期	60	6(30.00)	54(56.84)		
肝硬化				1.009	0.315
有	46	6(30.00)	40(42.11)		
无	69	14(70.00)	55(57.89)		
FOSB				8.669	0.003
低表达	63	5(25.00)	58(61.05)		
高表达	52	15(75.00)	37(38.95)		
SPP1				19.345	<0.001
低表达	26	12(60.00)	14(14.74)		
高表达	89	8(40.00)	81(85.26)		

表 4 中晚期肝癌患者生存期的多因素分析

Table 4 Multi-factor analysis of survival period of patients with advanced liver cancer

指标	B	SE	Wald	P	OR(95%CI)
肿瘤大小	1.213	0.415	6.605	0.023	3.751(1.375~10.215)
Child-Pugh 分级	2.112	0.649	11.107	0.004	8.189(2.267~18.233)
淋巴转移	1.112	0.469	4.718	0.012	2.771(1.115~7.027)
BCLC 分期	0.998	0.511	3.781	0.026	2.752(1.995~7.382)
FOSB 低表达	1.701	0.529	7.949	0.031	5.480(1.679~11.857)
SPP1 高表达	1.326	0.570	7.852	0.033	5.412(1.236~10.749)

预后标志物,提高肝癌诊断及治疗的准确性,改善患者预后,降低死亡率具有重要作用。

FOS 家族是一种广泛存在于机体各个组织器官中的癌症相关基因,能够参与细胞的生长、发育等过程,并可介导肿瘤细胞的侵袭、迁移,但在不同组织中的表达情况不同,FOSB 属于 FOS 家族成员之一,其可与 Jun 蛋白形成异源二聚体 AP-1 转录复合体^[13]。以往的研究主要集中在中枢神经系统,有学者在神经胶质瘤的研究中发现^[14],相较于正常脑组织,神经胶质瘤组织中 FOSB 表达水平明显升高,其能够明显促进神经胶质瘤的发展及迁移。但随着对 FOSB 研究的不断深入,生物信息学和微阵列技术的发展^[15],发现 FOSB 在肝癌组织中表达水平明显下调。本研究结果与其相同。另外,相关研究发现^[16],FOSB 能够明显促进结直肠癌、胃癌等的发生、发展。SPP1

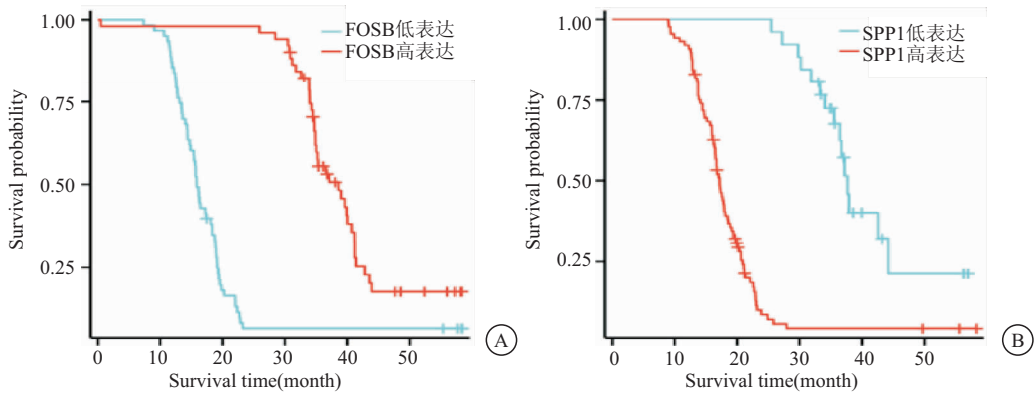


图 1 FOSB、SPP1 表达水平与患者生存预后的关系

Figure 1 The relationship between the expression level of FOSB and SPP1 and the survival and prognosis of patients

注:A. 不同 FOSB 患者生存曲线图;B. 不同 SPP1 患者生存曲线图。

是一种重要的细胞外基质成分,由多种细胞类型分泌,包括肿瘤细胞、免疫细胞、成纤维细胞、破骨细胞、平滑肌、淋巴细胞和上皮细胞^[17]。有研究发现^[18],肿瘤组织和血浆中 SPP1 的上调与多种癌症患者的不良预后有关。本研究结果显示,SPP1 在中晚期肝癌组织中表达水平明显上调,FOSB、SPP1 表达与肿瘤大小、Child-Pugh 分级、淋巴转移、BCLC 分期等具有重要关系,且与患者生存预后关系密切。通过分析 FOSB、SPP1 表达对评估患者病情发展及生存预后可能具有重要意义。

此外,本研究结果发现,肿瘤大小、Child-Pugh 分级、淋巴转移、BCLC 分期、FOSB 低表达、SPP1 高表达均为中晚期肝癌患者生存期的独立危险因素。探究其原因,中晚期肝癌往往意味着肿瘤已经较大或存在转移,这通常会增加治疗的难度和死亡风险。具体来说,肝癌的直径越大,其生长速度、侵袭性和转移能力可能就越强,较大的肿瘤更易侵犯周围的血管和组织,导致肝功能受损,门静脉高压、腹水等并发症,从而增加死亡风险^[19]。Child-Pugh 评分系统为评估患者肝脏功能的重要指标,随着 Child-Pugh 分级的增加,患者肝功能损伤逐渐加重,治疗效果逐渐降低^[20]。淋巴管生成与淋巴结转移增加为肝胆恶性肿瘤的重要预后指标,与患者预后不良关系密切,肝脏可产生体内总淋巴液的 25%~50%,且具有密集的淋巴管网络,而淋巴系统在免疫反应、炎症反应等过程中起着重要作用^[21]。梁子豪等^[22]研究发现,FOSB 在肝内胆管癌组织中表达明显低于正常组织,其低表达水平提示患者不良预后,且与吉西他滨耐药密切相关。栾艳超等^[23]研究发现,SPP1 与肺腺癌患者总生存呈负相关,且与肿瘤临床分期、淋巴结转移及生存状况相关,有可能成为肺腺癌诊治及评估预后的重要分子标志物。本研究经 Kaplan-Meier 生存曲线结果显示,

FOSB 高表达组、SPP1 低表达组患者具有较长的生存期,提示血清 FOSB、SPP1 表达与中晚期肝癌肝动脉介入化疗栓塞术后患者的不良预后明显相关,可作为预测两指标预后的生物标志物。本研究不足之处在于,研究时间短,且纳入研究的样本量较少,关于 FOSB、SPP1 影响患者生存预后的作用机制尚不明确,另外对于 FOSB、SPP1 相关的治疗肝癌药物的研发等均可成为以后研究探索的方向。

4 结论

FOSB 在中晚期肝癌组织中表达明显下调,SPP1 表达上调,其对预测中晚期肝癌患者肝动脉介入化疗栓塞术治疗生存期具有一定的价值。FOSB、SPP1 有望成为评估介入术治疗患者预后的潜在指标,可协同肿瘤大小、Child-Pugh 分级、淋巴转移、BCLC 分期等临床指标预测或评估肝癌患者术后生存情况。

【参考文献】

- [1] 黄桂香,李志伟,丁小凤. 转录因子 AP-2α 调控 SOX9 基因的表达[J]. 激光生物学报,2022,31(6):512-517.
- [2] 蒲葵宏,徐玉娟,龚睿,等. AFP 联合 ALT 和 T-Bil 检测在肝细胞肝癌中的诊断价值[J]. 西部医学,2022,34(2):304-308,312.
- [3] 代新珍,米贤军,钟守军,等. FOSB 与 P16 在乳腺浸润性导管癌各分子亚型中的表达及相关性[J]. 上海交通大学学报(医学版),2020,40(8):1103-1107.
- [4] ZHANG R, LI X, LIU Z, et al. EZH2 inhibitors-mediated epigenetic reactivation of FOSB inhibits triple-negative breast cancer progress[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 175.
- [5] 韩续. CRISPR/Cas9 系统介导的 SPP1 基因敲除对前列腺癌细胞生物学功能的影响[D]. 郑州:郑州大学,2022.
- [6] BERMAN Z T, NEWTON I. Diagnosis, Staging, and Patient Selection for Locoregional Therapy to Treat Hepatocellular Carcinoma[J]. Semin Intervent Radiol, 2020, 37(5): 441-447.
- [7] KIM T H, KIM H, JOO I, et al. Combined Hepatocellular-

- Cholangiocarcinoma: Changes in the 2019 World Health Organization Histological Classification System and Potential Impact on Imaging-Based Diagnosis[J]. *Korean J Radiol*, 2020, 21(10): 1115-1125.
- [8] CHEN Y G, YANG C W, CHUNG C H, *et al.* The association between metabolic risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and the incidence of liver cancer: a nationwide population-based cohort study[J]. *Hepatol Int*, 2022, 16(4): 807-816.
- [9] THÜRING J, RIPPEL O, HAARBURGER C, *et al.* Multi-phase CT-based prediction of Child-Pugh classification: a machine learning approach[J]. *Eur Radiol Exp*, 2020, 4(1): 20.
- [10] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [11] 刘春龙, 于江涛, 吴盼盼. 中晚期原发性肝癌治疗的研究进展[J]. *山东医药*, 2022, 62(28): 91-95.
- [12] ANWANWAN D, SINGH S K, SINGH S, *et al.* Challenges in liver cancer and possible treatment approaches[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1873(1): 188314.
- [13] 何杰, 李小燕, 余觅, 等. 基于生信分析探讨吸烟腺癌患者自噬相关基因及其机制[J]. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(22): 1703-1710.
- [14] 栾松华, 马彦青, 杨晶晶, 等. FOSB 基因在急性髓系白血病中的预后价值[J]. *中国实验血液学杂志*, 2022, 30(4): 1063-1070.
- [15] LIU S, YAO X, ZHANG D, *et al.* Analysis of Transcription Factor-Related Regulatory Networks Based on Bioinformatics Analysis and Validation in Hepatocellular Carcinoma[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1431396.
- [16] YU Y, LI H, WU C, *et al.* Circ_0021087 acts as a miR-184 sponge and represses gastric cancer progression by adsorbing miR-184 and elevating FOSB expression[J]. *Eur J Clin Invest*, 2021, 51(11): e13605.
- [17] 刘美岑, 刘蕾. 基于多数据集分析 10 型胶原 $\alpha 1$ 链和分泌型磷蛋白 1 在肺腺癌中的表达及临床意义[J]. *癌症进展*, 2021, 19(24): 2540-2543, 2577.
- [18] 张丹丹, 徐健. SPP1 在非小细胞肺癌中的表达差异及机制研究[J]. *临床肺科杂志*, 2021, 26(11): 1724-1729.
- [19] YAN B, BAI D S, QIAN J J, *et al.* Differences in tumour characteristics of hepatocellular carcinoma between patients with and without cirrhosis: A population-based study[J]. *J Cancer*, 2020, 11(19): 5812-5821.
- [20] 郭大可, 刘兵, 刘彬. 钆双胺增强 MRI 及 CT 增强诊断肝功能 Child-Pugh A 级肝细胞癌的价值分析[J]. *肝脏*, 2021, 26(11): 1264-1267.
- [21] 孔杰, 李辉, 曾雪燕, 等. 原发性肝癌区域淋巴结转移的临床病理特点及预后分析[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2022, 29(4): 290-295, 301.
- [22] 梁子豪, 高雅楠, 史丽云. 基于 GEO 数据库数据肝内胆管癌吉西他滨耐药基因筛选及生物学功能分析[J]. *山东医药*, 2021, 61(27): 42-46.
- [23] 栾艳超, 梁超, 韩青松, 等. SPP1 基因在肺腺癌中的表达及与预后的相关性研究[J]. *临床肺科杂志*, 2022, 27(6): 884-891.

(收稿日期: 2022-12-14; 修回日期: 2024-05-24; 编辑: 刘灵敏)

(上接第 991 页)

- [13] ZHANG X, ZHANG Y, ZHOU P, *et al.* Down-regulated cyclindromatosis enhances NF- κ B activation and aggravates inflammation in HBV-ACLF patients[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2022, 11(1): 1586-1601.
- [14] WU W, SUN S, WANG Y, *et al.* Circulating Neutrophil Dysfunction in HBV-Related Acute-on-Chronic Liver Failure[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 620365.
- [15] LIU Y, MENG X, WANG C, *et al.* Interleukin-18 Plays a Positive Feedback Activity to Natural Killer-Like B Cells in Hepatitis B Virus-Associated Acute-on-Chronic Liver Failure[J]. *Viral Immunol*, 2022, 35(1): 50-59.
- [16] 张雪, 张亮, 汤善宏. 中性粒细胞淋巴细胞比值及其动态变化在人工肝治疗乙肝相关慢加急性肝衰竭预后的评估价值[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(18): 2341-2345.
- [17] LI Y, KONG Y, SHI K, *et al.* CD200R Combined Neutrophil-Lymphocyte Ratio Predict 90-Day Mortality in HBV-Related Acute-On-Chronic Liver Failure[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8: 762296.
- [18] YANG Y, HAN C, SHENG Y, *et al.* The Mechanism of Auroreusidin in Suppressing Inflammatory Response in Acute Liver Injury by Regulating MD2[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 570776.
- [19] 李世青, 袁媛, 王景林. 细菌感染激活炎症小体介导细胞焦亡的机制研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(21): 2683-2690.
- [20] VECCHIÉ A, BONAVENTURA A, TOLDO S, *et al.* IL-18 and infections: Is there a role for targeted therapies? [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(3): 1638-1657.
- [21] 杨晴, 孙长峰, 盛云建, 等. MELD 联合 TBRR 预测人工肝治疗慢加急性肝衰竭短期预后的临床意义[J]. *重庆医科大学学报*, 2021, 46(10): 1211-1215.
- [22] 王鹭, 吴晓娟, 蔡蓓, 等. 胱抑素 C 估算肾小球滤过率对人工肝治疗 HBV 相关性慢加急性肝衰竭短期预后的预测价值[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2021, 52(5): 862-867.
- [23] XU X, HOU Z, XU Y, *et al.* The dynamic of platelet count as a novel and valuable predictor for 90-day survival of hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure patients[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2021, 45(2): 101482.

(收稿日期: 2023-03-20; 修回日期: 2024-05-24; 编辑: 刘灵敏)