

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.09.009

消化系统疾病专题

MUC5B、MMP-9 在胆管癌中的表达及临床价值分析

张伍杰, 李红磊, 谢亚玘, 张会娟, 谭诚



基金项目: 河北省医学科学研究课题计划资助项目 (20220483)

作者单位: 056002 河北邯郸, 邯郸市第一医院肝胆外科

通信作者: 李红磊, E-mail: 15233808587@163.com

【摘要】目的 探讨黏蛋白 5B (MUC5B)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 在胆管癌患者中的表达水平及其与患者临床特征、预后的关系, 并分析其临床应用价值。方法 回顾性收集 2022 年 3 月—2023 年 10 月于邯郸市第一医院诊治且完成随访的胆管癌患者 160 例临床资料, 根据随访是否出现终点事件分为预后良好组 ($n=59$) 与预后不良组 ($n=101$)。比较癌组织与癌旁组织 MUC5B、MMP-9 表达水平差异, 以及不同临床特征胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平差异。采用 COX 回归模型分析胆管癌患者预后情况的影响因素。建立 ROC 曲线分析 MUC5B、MMP-9 表达对胆管癌患者预后的预测价值。结果 胆管癌癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平均高于癌旁组织 ($t/P=26.193/<0.001, 24.772/<0.001$)。有胆管癌家族史、分化程度低、浸润深度在黏膜下层、肿瘤直径 >3 cm、病理分期 III ~ IV 期、淋巴结转移的胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平高于无胆管癌家族史、分化程度中高、浸润深度在黏膜层、肿瘤直径 ≤ 3 cm、病理分期 I ~ II 期、无淋巴结转移患者 (MUC5B: $t/P=3.946/<0.001, 2.924/0.004, 3.203/0.002, 5.155/<0.001, 2.816/0.005, 4.576/<0.001$; MMP-9: $t/P=3.348/<0.001, 2.865/<0.001, 4.642/<0.001, 6.069/<0.001, 3.062/0.003, 4.365/<0.001$)。Spearson 相关分析显示, MUC5B、MMP-9 与胆管癌家族史、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移呈正相关 (MUC5B: $r_s/P=0.282/<0.001, 0.241/0.002, 0.374/<0.001, 0.216/0.006, 0.340/<0.001$; MMP-9: $r_s/P=0.241/0.002, 0.329/<0.001, 0.434/<0.001, 0.218/0.006, 0.324/<0.001$), 与分化程度呈负相关 ($r_s/P=-0.227/0.004, -0.200/0.011$)。160 例胆管癌患者中出现终点事件 101 例 (63.13%)。多因素 COX 回归分析显示, 肿瘤直径 >3 cm、病理分期 III ~ IV 期、MUC5B 升高、MMP-9 升高为胆管癌患者预后不良的独立危险因素 [$HR(95\%CI)=2.099(1.298\sim 3.395), 1.771(1.113\sim 2.819), 1.041(1.014\sim 1.068), 1.037(1.009\sim 1.066), P<0.05$]。MUC5B、MMP-9 及二者联合的 AUC 分别为 0.879、0.886、0.922, 敏感度分别为 0.772、0.752、0.881, 特异度分别为 0.831、0.898、0.797。结论 MUC5B、MMP-9 在胆管癌患者中均呈高表达, 与胆管癌家族史、分化程度、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移等存在关联。MUC5B 升高、MMP-9 升高为胆管癌患者预后不良的独立危险因素, 二者联合对胆管癌患者预后有较好预测价值。

【关键词】 胆管癌; 黏蛋白 5B; 基质金属蛋白酶-9; 病理特征; 预后预测

【中图分类号】 R735.8

【文献标识码】 A

Expression and clinical value analysis of MUC5B and MMP-9 in cholangiocarcinoma Zhang Wujie, Li Honglei, Xie Yading, Zhang Huijuan, Tan Cheng. Department of Hepatobiliary Surgery, First Hospital of Handan, Hebei, Handan 056002, China

Funding program: Medical Research Project Plan of Hebei Province (20220483)

Corresponding author: Li Honglei, E-mail: 15233808587@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression levels of mucin 5B (MUC5B) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in patients with cholangiocarcinoma, analyze their relationship with the clinical characteristics and prognosis of the patients, and explore their clinical application value. Methods The clinical data of 160 patients with cholangiocarcinoma who were diagnosed and treated in our hospital and completed follow-up from March 2022 to October 2023 were retrospectively collected. The expression levels of MUC5B and MMP-9 were compared between cancer tissues and adjacent tissues, and were also compared among patients with different clinical characteristics. The COX regression model was used to analyze the factors influencing the prognosis of cholangiocarcinoma patients. The ROC curve was established to analyze the predictive value of MUC5B and MMP-9 expression for the prognosis of cholangiocarcinoma patients. Results The expression levels of MUC5B and MMP-9 in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ($t/P=26.193/<0.001, 24.772/<$

0.001)。The expression levels of MUC5B and MMP-9 in cancer tissues were significantly higher in patients with a family history, low differentiation, submucosal infiltration, tumor diameter >3 cm, pathological stage III - IV, and lymph node metastasis than in those without a family history, with moderate to high differentiation, mucosal infiltration, tumor diameter ≤3 cm, pathological stage I - II, and without lymph node metastasis (MUC5B: $t/P=3.946/<0.001$, $2.924/0.004$, $3.203/0.002$, $5.155/<0.001$, $2.816/0.005$, $4.576/<0.001$; MMP-9: $t/P=3.348/<0.001$, $2.865/<0.001$, $4.642/<0.001$, $6.069/<0.001$, $3.062/0.003$, $4.365/<0.001$)。Spearman correlation analysis showed that MUC5B and MMP-9 were significantly positively correlated with family history, infiltration depth, tumor diameter, pathological stage, and lymph node metastasis (MUC5B: $r_s/P=0.282/<0.001$, $0.241/0.002$, $0.374/<0.001$, $0.216/0.006$, $0.340/<0.001$; MMP-9: $r_s/P=0.241/0.002$, $0.329/<0.001$, $0.434/<0.001$, $0.218/0.006$, $0.324/<0.001$), and significantly negatively correlated with differentiation degree ($P<0.01$)。Follow-up results showed that 101 out of 160 cholangiocarcinoma patients had endpoint events, with an incidence rate of 63.13%。Based on the occurrence of endpoint events, patients were divided into a favorable prognosis group ($n=59$) and an unfavorable prognosis group ($n=101$)。Multivariate COX regression analysis showed that tumor diameter >3 cm, pathological stage III - IV, elevated MUC5B, and elevated MMP-9 were independent risk factors for poor prognosis in cholangiocarcinoma patients (all $P<0.05$)。Using the Cut-off value as the standard, the AUCs of MUC5B, MMP-9, and their combination were 0.879, 0.886, and 0.922, respectively。At the Cut-off value, the sensitivities of MUC5B, MMP-9, and their combination were 0.772, 0.752, and 0.881, respectively; the specificities were 0.831, 0.898, and 0.797, respectively。**Conclusion** Both MUC5B and MMP-9 are highly expressed in patients with cholangiocarcinoma, and are associated with family history, differentiation degree, infiltration depth, tumor diameter, pathological stage, and lymph node metastasis。Tumor diameter >3 cm, pathological stage III - IV, elevated MUC5B, and elevated MMP-9 are independent risk factors for poor prognosis。MUC5B and MMP-9 demonstrate good predictive value for the prognosis of cholangiocarcinoma patients, and their combined use can improve the sensitivity of auxiliary diagnosis。

【Key words】 Cholangiocarcinoma; Mucin 5B; Matrix metalloproteinase-9; Pathological features; Prognosis prediction

胆管癌是临床罕见的消化道恶性肿瘤,其发生发展与肝内胆管结石联系密切。结石机械刺激及相关局部炎症反应长期存在,对胆管壁上皮细胞产生作用,胆管壁局部增厚,引发黏膜上皮异型增生,甚至进一步演变发生上皮内瘤变及癌变^[1-2]。流行病学调查发现,肝内胆管癌在东亚地区及我国东南地区发病率为3%~28%,并且近些年呈上升趋势^[3]。胆管癌早期症状隐匿,诊断难度高,易发生侵袭,单纯手术治疗效果不甚理想,患者预后往往较差^[4]。因此了解该疾病转移机制,找寻发病早期与发展相关的危险细胞因子,明确其靶向治疗点位对提高疗效、改善患者预后至关重要。黏蛋白为胆汁促成核因子,在原发性肝内胆管结石形成过程中发挥着重要作用^[5]。然而目前黏蛋白5 (mucin5B, MUC5B) 与胆管癌的关系研究鲜有报道。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)在多种恶性肿瘤中呈高表达状态,与肿瘤发生、浸润及转移密切相关^[6-7]。鉴于此,本研究探讨 MUC5B、MMP-9 在胆管癌中表达情况,分析其与患者临床特征及预后的关系,并明确其临床应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2022 年 3 月—2023 年 10 月于邯郸市第一医院手术治疗且完成随访的胆管癌患者 160 例临床资料。其中男 66 例,女 94 例,年龄

31~80(52.37 ± 7.52)岁;吸烟史 31 例,饮酒史 37 例;胆管癌家族史 43 例。本研究经医院伦理委员会批准(HDYY-LW-25097),患者和/或家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合临床相关诊断标准^[8];②首次明确诊断;③入组前 3 个月未接受免疫抑制剂药物治疗。(2)排除标准:①胆道发育畸形;②伴有其他恶性肿瘤;③因胆道损伤等其他因素引发的肝内胆管癌;④临床资料缺失。

1.3 观察指标与方法

1.3.1 临床资料收集:收集所有研究对象性别、年龄、家族史等基线资料及临床相关资料(分化程度、浸润深度、肿瘤大小、病理分期、淋巴结转移情况等)。

1.3.2 组织 MUC5B、MMP-9 表达测定:(1)标本获取。术中切除病变组织后,于距癌变组织大于 5 cm 处即刻切取配对正常组织,同时留取同样大小的癌组织样本,大小约 0.6 cm,快速放置于 RNase 冷存管液氮中,保存待测。样本获取过程中,需要注意避免交叉污染情况出现。(2)采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定组织中 MUC5B、MMP-9 表达水平。取癌组织与癌旁组织,将其制备成组织匀浆,于 450 nm 波长处检测 MUC5B、MMP-9 表达水平。

1.3.3 随访:所有研究对象均通过电话或者门诊方式

进行定期随访 24 个月,截止日期为 2025 年 10 月 31 日。随访截止为出现复发转移或者出现死亡等终点事件。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件行统计分析。计数资料以频数或构成比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Spearman 相关分析组织 MUC5B、MMP-9 表达与患者临床病理特征的关系;采用 Kaplan-Meier 生存函数分析组织 MUC5B、MMP-9 表达对患者预后的影响;采用 COX 回归模型分析胆管癌患者预后的影响因素;建立 ROC 曲线分析组织 MUC5B、MMP-9 表达对胆管癌患者预后的预测价值。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 胆管癌患者癌组织与癌旁组织 MUC5B、MMP-9 表达水平比较 胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平均高于癌旁组织($P<0.01$),见表 1、图 1。

表 1 胆管癌患者癌组织与癌旁组织 MUC5B、MMP-9 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.1 Comparison of MUC5B and MMP-9 expression levels in cancerous tissues and adjacent non-cancerous tissues

组 织	例数	MUC5B	MMP-9
癌旁组织	160	45.67±4.93	49.53±5.26
癌组织	160	69.85±10.58	73.82±11.23
t 值		26.193	24.772
P 值		<0.001	<0.001

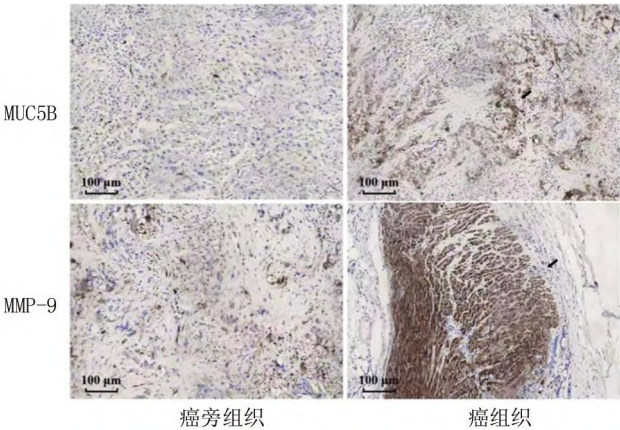


图 1 胆管癌患者癌组织与癌旁组织 MUC5B、MMP-9 表达情况 (免疫组织化学染色,×200)

Fig. 1 Comparison of MUC5B and MMP-9 expression levels between cancerous tissues and adjacent non-cancerous tissues

2.2 不同临床特征胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平比较 不同性别、年龄的胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);有胆管癌家族史、分化程度低、浸润深度在黏膜下层、肿瘤直径>3 cm、病理分期Ⅲ~Ⅳ期、淋巴结转移的胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平高于无家族史、分化程度中高、浸润深度在黏膜层、肿瘤直径≤3 cm、病理分期Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 不同临床特征胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平比较 ($\bar{x}\pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab.2 Comparison of MUC5B and MMP-9 expression levels in tissues of patients with cholangiocarcinoma with different clinical characteristics

项 目		n	MUC5B	t 值	P 值	MMP-9	t 值	P 值
性别	男	66	70.79±10.12	0.942	0.348	73.73±11.00	0.084	0.934
	女	94	69.19±10.91			73.88±11.44		
年龄	<50 岁	51	69.55±11.29	0.245	0.806	73.61±11.19	0.160	0.873
	≥50 岁	109	69.99±10.29			73.92±11.29		
胆管癌家族史	无	117	67.93±10.22	3.946	<0.001	72.07±10.65	3.348	<0.001
	有	43	75.06±9.87			78.57±11.50		
分化程度	中高	109	68.21±9.62	2.924	0.004	72.12±9.90	2.865	<0.001
	低	51	73.34±11.74			77.45±13.02		
浸润深度	黏膜层	98	67.78±10.00	3.203	0.002	70.73±10.34	4.642	<0.001
	黏膜下层	62	73.12±10.73			78.69±10.92		
肿瘤直径	≤3 cm	105	66.95±10.38	5.155	<0.001	70.30±10.04	6.069	<0.001
	>3 cm	55	75.38±8.66			80.54±10.34		
病理分期	Ⅰ~Ⅱ期	101	68.09±10.68	2.816	0.005	71.79±10.17	3.062	0.003
	Ⅲ~Ⅳ期	59	72.87±9.79			77.28±12.16		
淋巴结转移	无	55	64.86±10.09	4.576	<0.001	68.75±9.76	4.365	<0.001
	有	105	72.46±9.92			76.47±11.07		

2.3 癌组织 MUC5B、MMP-9 表达与胆管癌患者临床特征相关性分析 Spearson 相关分析显示, MUC5B、MMP-9 表达水平与胆管癌家族史、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移呈正相关($P<0.01$), 与分化程度呈负相关($P<0.01$), 见表 3。

表 3 胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平与不同临床特征的相关性分析

Tab.3 Correlation analysis of MUC5B and MMP-9 expression levels in cancerous tissues of patients with cholangiocarcinoma and their association with different clinical characteristics

指 标	MUC5B		MMP-9	
	r_s 值	P 值	r_s 值	P 值
胆管癌家族史	0.282	<0.001	0.241	0.002
分化程度	-0.227	0.004	-0.200	0.011
浸润深度	0.241	0.002	0.329	<0.001
肿瘤直径	0.374	<0.001	0.434	<0.001
病理分期	0.216	0.006	0.218	0.006
淋巴结转移	0.340	<0.001	0.324	<0.001

2.4 胆管癌患者预后的单因素分析 随访结果显示, 160 例胆管癌患者中出现终点事件有 101 例, 发生率为 63.13%。根据是否出现终点事件划分预后良好组($n=59$)与预后不良组($n=101$)。2 组性别、年龄、家族史情况比较差异无统计学意义($P>0.05$); 而分化程度、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移、MUC5B、MMP-9 比较, 差异有统计学意义($P<0.01$), 见表 4。

表 4 胆管癌患者预后的单因素分析

Tab.4 Univariate analysis of prognosis in patients with cholangiocarcinoma

项 目	预后良好组 ($n=59$)	预后不良组 ($n=101$)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]				
男	22(37.29)	44(43.56)	0.605	0.437
女	37(62.71)	57(56.44)		
年龄[例(%)]				
<50 岁	23(38.98)	28(27.72)	2.175	0.140
≥50 岁	36(61.02)	73(72.28)		
胆管癌家族史				
无	48(81.36)	69(68.32)	3.222	0.073
[例(%)] 有	11(18.64)	32(31.68)		
分化程度				
中高	48(81.36)	61(60.40)	7.535	0.006
[例(%)] 低	11(18.64)	40(39.60)		
浸润深度				
黏膜层	45(76.27)	53(52.48)	8.885	0.003
[例(%)] 黏膜下层	14(23.73)	48(47.52)		
肿瘤直径				
≤3 cm	54(91.53)	51(50.50)	27.794	<0.001
[例(%)] >3 cm	5(8.47)	50(49.50)		
病理分期				
I ~ II 期	48(81.36)	53(52.48)	13.346	<0.001
[例(%)] III ~ IV 期	11(18.64)	48(47.52)		
淋巴结转移				
无	32(54.24)	23(22.77)	16.345	<0.001
[例(%)] 有	27(45.76)	78(77.23)		
MUC5B($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	61.08±8.31	74.97±8.14	10.341	<0.001
MMP-9($\bar{x}\pm s$, $\mu\text{g/L}$)	64.68±7.36	79.16±9.53	10.045	<0.001

2.5 胆管癌患者预后的多因素分析 将单因素分析中差异有统计学意义的指标(分化程度、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移、MUC5B、MMP-9)作为自变量, 将患者预后情况(1=预后不良组, 0=预后良好组)作为因变量, 纳入多元 COX 回归模型, 结果显示: 肿瘤直径>3 cm、病理分期 III ~ IV 期、MUC5B 升高、MMP-9 升高为胆管癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$), 见表 5。

表 5 COX 回归分析胆管癌预后的影响因素

Tab.5 COX regression analysis of prognostic factors in cholangiocarcinoma

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
分化程度低	0.386	0.215	3.202	0.074	1.470	0.964~2.243
浸润黏膜下层	0.364	0.218	2.798	0.094	1.439	0.939~2.205
肿瘤直径>3 cm	0.742	0.245	9.134	0.003	2.099	1.298~3.395
病理分期 III ~ IV 期	0.572	0.237	5.819	0.016	1.771	1.113~2.819
淋巴结转移	0.366	0.247	2.199	0.138	1.442	0.889~2.337
MUC5B 高	0.040	0.013	9.202	0.002	1.041	1.014~1.068
MMP-9 高	0.036	0.014	6.617	0.010	1.037	1.009~1.066

2.6 MUC5B、MMP-9 对胆管癌患者预后不良的预测价值 建立 ROC 曲线分析 MUC5B、MMP-9 及二者联合对胆管癌患者预后不良的预测价值, MUC5B、MMP-9 及二者联合的 AUC 分别为 0.879、0.886、0.922, 均对胆管癌患者预后有较好预测价值, 二者联合预测的 AUC 与单独预测差异无统计学意义($Z/P=1.250/0.211$, 1.125/0.261), 见表 6、图 2。

表 6 MUC5B、MMP-9 及二者联合预测胆管癌患者预后的 ROC 曲线分析

Tab.6 ROC curve analysis of MUC5B, MMP-9, and their combined use in predicting the prognosis of patients with cholangiocarcinoma

指 标	cut-off 值 ($\mu\text{g/L}$)	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登 指数
MUC5B	69.095	0.879	0.825~0.933	0.772	0.831	0.603
MMP-9	73.345	0.886	0.836~0.936	0.752	0.898	0.650
二者联合		0.922	0.883~0.962	0.881	0.797	0.678

3 讨 论

当前胆管癌发病机制尚未明晰, 肝内胆管结石病是胆管癌发生的关键诱因, 我国癌变发生率约为 10%^[9]。肝内胆管癌预后较差, 特异细胞因子相关靶向治疗位点缺乏为其主要原因。肝内胆管癌发生是由胆管细胞慢性炎性反应向不典型性增生, 再向癌变的连续变化过程。临床研究证实, 胆管上皮细胞在结石刺激下的癌变过程是由多种细胞因子综合作用导致。

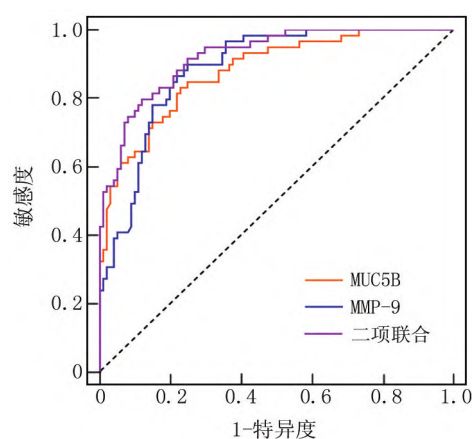


图 2 MUC5B、MMP-9 及二者联合预测胆管癌患者预后的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curve for predicting the prognosis of patients with cholangiocarcinoma using MUC5B, MMP-9 and their combination

因此,探寻胆管癌发病相关的细胞因子,明确其发病机制及靶向位点,是临床防治、诊疗的重要内容^[10]。

MUC5B 是一种黏液蛋白,主要存在于呼吸道和消化道的上皮细胞表面。它是一种高度糖基化的大分子蛋白,负责保护上皮组织,帮助阻止细菌、病毒和其他微生物入侵。有研究表明,MUC5B 高表达可改变肿瘤微环境,使肿瘤细胞更易逃避免疫监视^[11]。MMP-9 是一种重要的胶原酶家族成员。其主要功能是降解细胞外基质(ECM)组分,如胶原、纤维蛋白等,参与 ECM 降解与重塑过程。在恶性肿瘤的发生和发展中,MMP-9 扮演着重要的角色。研究显示,恶性肿瘤细胞可释放大量的 MMP-9,将其激活并释放到肿瘤周围的组织中^[12]。这种活性的 MMP-9 可促进 ECM 溶解,促使肿瘤细胞迁移、侵袭和转移。研究发现,MMP-9 高表达与肿瘤的侵袭性和转移能力增强相关^[13]。因此,MMP-9 被认为是恶性肿瘤的一个重要预测指标与治疗靶点。进一步探索 MMP-9 调控机制有助于更好地认识恶性肿瘤发生和发展过程,为临床肿瘤防治提供新思路。本研究中,癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平均高于癌旁组织,提示 MUC5B、MMP-9 在胆管癌中呈高表达状态。同时分析癌组织 MUC5B、MMP-9 表达与胆管癌患者临床特征的关系发现,不同胆管癌家族史、分化程度、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移的胆管癌患者癌组织 MUC5B、MMP-9 表达水平存在差异,进一步的相关性分析发现,MUC5B、MMP-9 与胆管癌家族史、浸润深度、肿瘤直径、病理分期、淋巴结转移呈正相关,与分化程度呈负相关。由此提示 MUC5B、MMP-9 可能参与肝内胆管癌发生发展过程。

MUC5B 过度表达在多种恶性肿瘤中是普遍存在的现象。这种现象与肿瘤细胞增殖、迁移和浸润的过程密切相关。另外还可以干扰正常细胞间相互通讯,抑制免疫反应与抗肿瘤应答,这可能会导致肿瘤细胞对化疗和免疫疗法的耐药性,从而影响患者预后。李金海等^[14]对原发性肝内胆管结石患者肝切除术后 MUC5B 表达与预后的关系发现,MUC5B 过表达与预后不良密切相关。MMP-9 过表达与恶性肿瘤患者的预后较差相关。研究表明,MMP-9 能够降解基质,促进恶性肿瘤细胞的侵袭和转移到周边组织及远处器官,MMP-9 高表达可能会导致肿瘤的危险状况加剧,增加疾病复发和远处转移风险,最终导致预后不良^[15]。本研究通过单因素、多因素分析胆管癌患者预后不良的危险因素发现,肿瘤直径>3 cm、病理分期Ⅲ~Ⅳ期、MUC5B 升高、MMP-9 升高为胆管癌患者预后不良的独立危险因素。肿瘤直径>3 cm 表明肿瘤负荷增加,使肿瘤细胞数量增加、代谢产物积累,导致免疫逃逸和免疫应答抑制;较大肿瘤体积还会导致血液供应与营养不足,增加肿瘤坏死及未分化风险,此外,大型肿瘤更容易发生淋巴结转移,使肿瘤扩散和远处转移风险明显增加,并且也会增加手术难度,最终影响患者预后^[16]。Ⅲ~Ⅳ期胆管癌往往已经发展到了淋巴结、肝脏、胆囊等邻近器官,肿瘤的扩散和转移变得明显,同时也伴随着深层组织和器官的侵犯,手术难度增加,手术并发症发生风险增高,也可能导致手术切除不完全,影响患者预后^[17]。MUC5B 高表达可能促进胆管癌细胞增殖和侵袭。MUC5B 高表达与胆管癌肿瘤大小和淋巴结转移呈正相关,暗示其参与肿瘤恶性程度增加过程,其可能通过与 ECM 结合,增加肿瘤细胞对基质的附着能力,从而促进肿瘤的生长和扩散。血管新生是肿瘤发展过程中的重要环节,为肿瘤提供充足的营养和氧气。MUC5B 高表达可能会增加胆管癌的血液供应,促进肿瘤生长与转移。此外,MUC5B 的升高与胆管癌对化疗药物的抵抗性相关。MUC5B 高表达可能导致肿瘤细胞对化疗药物的敏感性降低,使治疗效果减弱,预后恶化^[18]。在胆管癌中,ECM 的降解和改变使癌细胞能够穿过基底膜和周围组织,从而促进肿瘤的侵袭和转移。高水平的 MMP-9 可能导致 ECM 降解的增加,使癌细胞更容易通过组织屏障,进一步侵袭和转移。MMP-9 通过降解 ECM 和释放血管生成相关的因子,如血管内皮生长因子(VEGF),可以改变血管内皮细胞的功能,促进新血管的形成。高水平的 MMP-9 可能增加了血管生成的程度,为肿瘤提供了更多的营养和氧气,从而促进其生长和转移。并

且, MMP-9 可以降解和改变细胞因子、趋化因子和免疫细胞的表面受体, 从而干扰免疫细胞的功能和活性。这可能导致肿瘤细胞能够避免免疫监视和攻击, 免疫系统无法有效清除肿瘤。MMP-9 高表达可通过促进肿瘤侵袭和转移、促进血管生成以及抑制免疫反应等机制, 对胆管癌患者预后产生不利影响。这些机制相互作用, 促使肿瘤进展和转移, 并降低患者对治疗的反应和生存率^[19-20]。本研究进一步建立 ROC 曲线分析 MUC5B、MMP-9 及二者联合对胆管癌患者预后不良的预测价值, 发现 MUC5B、MMP-9 及二者联合的 AUC 分别为 0.8796、0.886、0.922, 均对胆管癌患者预后良好预测价值。MUC5B、MMP-9 或可作为评估胆管癌患者预后的生物标志物, 评估患者预后不良风险, 尽早采取更积极有效治疗方案。

4 结 论

综上所述, MUC5B、MMP-9 在胆管癌患者中均呈高表达, 与患者临床病理特征存在关联。肿瘤直径>3 cm、病理分期Ⅲ~Ⅳ期、MUC5B 升高、MMP-9 升高为胆管癌患者预后不良的独立危险因素。MUC5B、MMP-9 对胆管癌患者预后良好预测价值, 二者联合可提高辅助诊断敏感度, 临床或可联合评估胆管癌患者预后不良风险、指导临床决策。但是后续还需要进一步深入研究加以验证。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

张伍杰: 实施研究过程, 分析试验数据; 李红磊: 提出研究思路, 论文审核; 谢亚玓: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 张会娟: 实施研究过程, 进行统计学分析; 谭诚: 资料搜集整理, 论文修改

参考文献

- [1] Shi A, Liu Z, Fan Z, et al. Function of mast cell and bile-cholesterol interplay in cholangiocarcinoma microenvironment[J]. Gut, 2024, 73(8): 1350-1363. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-331715.
- [2] Argani P, Oshima K, Anders RA, et al. Cholangioblastic Cholangiocarcinoma (NIPBL::NACC1 Cholangiocarcinoma): Expanded Morphologic Spectrum and Further Genetic Characterization[J]. Am J Surg Pathol, 2025, 49(4): 303-314. DOI: 10.1097/PAS.0000000000002365.
- [3] Liu B, Cao PK, Wang YZ, et al. Modified percutaneous transhepatic papillary balloon dilation for patients with refractory hepatolithiasis[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(27): 3929-3937. DOI: 10.3748/wjg.v26.i27.3929.
- [4] Tavolari S, Brandi G. Mutational landscape of cholangiocarcinoma according to different etiologies: A review[J]. Cells, 2023, 12(9): 1216. DOI: 10.3390/cells12091216.
- [5] 李宗龙, 陈家璐, 唐玥, 等. 基于中介分析预测术前血清学肿瘤标志物阳性数对肝胆管癌患者手术方式及预后的影响[J]. 中华外科杂志, 2024, 62(7): 685-696. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20231215-00275.
- [6] Dobra G, Gyukity-Sebestyén E, Bukva M, et al. MMP-9 as prognostic marker for brain tumours: A comparative study on serum-derived small extracellular vesicles[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(3): 712. DOI: 10.3390/cancers15030712.
- [7] Han L, Chen Y, Huang N, et al. Cancer-educated neutrophils promote lung cancer progression via PARP-1-ALOX5-mediated MMP-9 expression[J]. Cancer Biol Med, 2024, 21(2): 175-192. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.
- [8] 科技部传染病防治重大专项课题“病毒性肝炎相关肝癌外科综合治疗的个体化和新策略研究”专家组. 肝内胆管癌外科治疗中国专家共识(2020版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(1): 1-15. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20201211-00777.
- [9] Fu J, Chen Q, Lai Z, et al. A novel preoperative inflammation score system established for postoperative prognosis predicting of intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2023, 23(1): 188. DOI: 10.1186/s12885-023-10668-x.
- [10] Ellis H, Braconi C, Valle JW, et al. Cholangiocarcinoma targeted therapies: Mechanisms of action and resistance[J]. Am J Pathol, 2025, 195(3): 437-452. DOI: 10.1016/j.ajpath.2024.11.005.
- [11] 杨庆婵, 李宽, 王咏梅. 黏蛋白 5AC 和黏蛋白 5B 在相关肺疾病发生发展中的作用机制研究进展[J]. 山东医药, 2023, 63(18): 107-111. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2023.18.027.
- [12] 李志强, 高红强, 李镜锋, 等. ICAM-1、MMP-9 及 NF-κB 在胆管癌中的表达及与外周血免疫抑制细胞的关系[J]. 昆明医科大学学报, 2021, 42(11): 93-98. DOI: 10.12259/j.issn.2095-610X.S20211117.
- [13] Cavalcanti L, Francati S, Ferraguti G, et al. Lipocalin-2, matrix metalloproteinase-9, and MMP-9/NGAL complex in upper aerodigestive tract carcinomas: A pilot study[J]. Cells, 2025, 14(7): 506. DOI: 10.3390/cells14070506.
- [14] 李金海, 张海峰, 徐雪珑, 等. 肝内胆管结石患者肝切除术后黏蛋白 5B 表达及其临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2020, 26(8): 590-594. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20190920-00306.
- [15] 冯为. 高迁移率族蛋白 B1、基质金属蛋白酶-9 及血管内皮生长因子在肺癌患者组织中的表达及临床意义研究[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2): 185-187. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2021.02.009.
- [16] 苏敬博, 张景玮, 陈晨, 等. 辅助化疗对肝内胆管癌根治性切除术后患者预后的影响[J]. 中华外科杂志, 2022, 60(4): 356-362. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20220110-00021.
- [17] Kim DH, Choi SH, Kim S, et al. Validation of prognostic models for predicting postsurgical outcomes in intrahepatic cholangiocarcinoma patients using a multicenter cohort[J]. Int J Surg, 2025, 111(10): 7032-7040. DOI: 10.1097/JS9.0000000000002810.
- [18] 李金海, 蔡福景, 翟华伟, 等. MUC5B 与 PDCD4 蛋白在肝内胆管细胞癌中表达的临床意义[J]. 中华肝胆外科杂志, 2024, 30(10): 755-760. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20240601-00169.
- [19] 田玉伟, 姜青峰, 王要轩, 等. 巨噬细胞迁移抑制因子、基质金属蛋白酶-9 在胆管癌组织的表达及其临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2021, 38(5): 911-914. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20200925-01332.
- [20] 郑张军, 张金星, 张鑫. ICAM-1、MMP-9 及 NF-κB 在胆管癌中的表达及与外周血免疫抑制细胞的关系[J]. 河北医药, 2022, 44(18): 2729-2733. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.18.002.

(收稿日期: 2025-11-25)