·论　　著·

肝内胆管癌术后FOXP1、EpCAM变化率与肿瘤标志物下降率相关性及意义

李红磊[1]，张会娟[2]，张伍杰[1]，谢亚玎[1]

1. 邯郸市第一医院肝胆外科，河北 邯郸 056004；2. 邯郸市传染病医院普外科，河北 邯郸 056000

［摘要］ **目的**　探讨肝内胆管癌（intrahepatic cholangiocarcinoma，ICC）术后叉头框转录因子P1（forkhead box transcription factor P1，FOXP1）、上皮细胞黏附分子（epithelial cell adhesion molecule，EpCAM）变化率与肿瘤标志物下降率相关性及对术后早期病情进展的预警作用。**方法**　选取2022年1月至2024年2月于邯郸市第一医院确诊为ICC并行手术切除的209例病人作为研究对象进行前瞻性研究，根据术后病情进展情况分为进展组、未进展组。比较两组手术前后FOXP1、EpCAM、糖类抗原（CA）19-9、癌胚抗原（CEA）、CA242变化，Pearson法分析术后FOXP1、EpCAM变化率与肿瘤标志物下降率相关性，多重共线性筛选变量，多因素logistic回归分析FOXP1、EpCAM变化率与肿瘤标志物下降率对术后早期病情进展的影响，受试者操作特征（ROC）曲线分析FOXP1、EpCAM变化率与肿瘤标志物下降率预警术后早期病情进展的价值，构建术后早期病情进展风险的列线图预警模型，并检验模型预测效能。**结果**　随访期间失联脱落5例，最终204例纳入研究，其中91例纳入进展组，113例纳入未进展组。两组术后1个月FOXP1均高于术前，EpCAM、CA19-9、CEA、CA242均低于术前，差异均有统计学意义（均$P<0.05$）；进展组术后1个月FOXP1低于未进展组，EpCAM、CA19-9、CEA、CA242高于未进展组，且进展组FOXP1变化率、EpCAM变化率、CA19-9下降率、CEA下降率、CA242下降率低于未进展组，差异均有统计学意义（均$P<0.05$）。Pearson法分析显示，FOXP1变化率、EpCAM变化率与CA19-9下降率（r分别为0.816、0.772）、CEA下降率（r分别为0.763、0.854）、CA242下降率（r分别为0.795、0.806）呈正相关（均$P<0.05$）；logistic回归分析显示，FOXP1变化率、EpCAM变化率及CA19-9下降率、CEA下降率、CA242下降率是术后早期病情进展的独立相关影响因素（$P<0.05$）；ROC分析显示，FOXP1变化率、EpCAM变化率及CA19-9下降率、CEA下降率、CA242下降率预警术后早期病情进展的曲线下面积（AUC）依次为0.747、0.769、0.761、0.751、0.789（$P<0.001$）；基于上述5个指标构建列线图预警模型，该模型的C-index为0.897，检验结果显示，该模型的AUC为0.897（95%*CI*：0.854～0.939），显著大于FOXP1变化率、EpCAM变化率、CA19-9下降率、CEA下降率、CA242下降率（$P<0.05$），预测结果与实际结果有较好的一致性，且具有明显正向的临床净获益。**结论**　ICC术后FOXP1、EpCAM变化率与肿瘤标志物下降率呈正相关，且均是术后早期病情进展的独立影响因素，基于上述指标构建列线图模型对术后早期病情进展具有良好预测效能及正向临床净获益，可作为临床预测术后早期病情进展的有效模型，并可指导临床决策。

［关键词］ 肝内胆管癌；叉头框转录因子P1；上皮细胞黏附分子；肿瘤标志物；相关性

［中图分类号］R735.8　［文献标识码］A　**DOI**：10.3969/j.issn.1003-5591.2025.05.006

Correlation of the changing rate of FOXP1 and EpCAM with the decreasing rate of tumor markers after surgery of intrahepatic cholangiocarcinoma and the clinical significance

Li Honglei[1], *Zhang Huijuan*[2], *Zhang Wujie*[1], *Xie Yading*[1]

基金项目：河北省2022年度医学科学研究课题（20220483）

作者简介：李红磊，主治医师，主要从事胆管癌临床及基础方面的研究，Emaul：HLei19870616@21cn.com

通信作者：谢亚玎，Email：252923391@qq.com

1. *Department of Hepatobiliary Surgery, Handan First Hospital, Hebei Handan* 056004, *China*; 2. *Department of General Surgery, Handan Infectious Disease Hospital, Hebei Handan* 056000, *China*
Corresponding author: *Xie Yading*, *Email*: 252923391@*qq. com*

[**Abstract**] **Objective** To investigate the correlation of the changing rate of forkhead box transcription factor P1 (FOXP1) and epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) with the decreasing rate of tumor markers in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) after surgery, as well as their early warning role in disease progression in the early postoperative period. **Methods** This was a prospective study involving 209 patients who were diagnosed with ICC and underwent surgical resection in Handan First Hospital from January 2022 to February 2024 as the research subjects. Patients were divided into the progression group and non-progression group based on the postoperative progression. The changes in FOXP1, EpCAM, carbohydrate antigen (CA) 19-9, carcinoembryonic antigen (CEA), and CA242 before and after surgery were compared between the two groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation of the changing rate of FOXP1 and EpCAM after surgery with the decreasing rate of tumor markers. Variables were screened by multicollinearity. Multivariate logistic regression was used to analyze the impact of changing rates of FOXP1 and EpCAM and the decreasing rate of tumor markers on early postoperative progression of ICC. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of changing rates of FOXP1 and EpCAM and the decreasing rate of tumor markers in predicting the early postoperative progression of ICC. A nomogram was constructed for early warning of the risk of early postoperative progression of ICC, and the predictive performance of the nomogram was tested. **Results** During the follow-up period, 5 cases were lost, and 204 cases were finally included in the study. Among them, 91 cases were included in the progression group and 113 cases were included in the non-progression group. FOXP1 at 1 month postoperatively was significantly elevated, and postoperative EpCAM, CA19-9, CEA and CA242 were significantly reduced than pre-surgical levels (all $P<0.05$). FOXP1 level at 1 month postoperatively was significantly lower, and postoperative levels of EpCAM, CA19-9, CEA and CA242 were significantly higher in the progression group than the non-progression group (all $P<0.05$). Changing rates of FOXP1 and EpCAM, and the decreasing rates of CA19-9, CEA and CA242 were significantly lower in the progression group than the non-progression group (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis revealed that the changing rates of FOXP1 and EpCAM were positively correlated with the decreasing rates of CA19-9 ($r=0.816$ and 0.772, respectively), CEA ($r=0.763$ and 0.854, respectively) and CA242 ($r=0.795$ and 0.806, respectively) (all $P<0.05$). Logistic regression showed that the changing rates of FOXP1 and EpCAM, and decreasing rates of CA19-9, CEA and CA242 were independent influencing factors for postoperative early progression of ICC (all $P<0.05$). The area under the curve (AUC) of the changing rates of FOXP1 and EpCAM, and decreasing rates of CA19-9, CEA and CA242 in predicting the postoperative early progression of ICC was 0.747, 0.769, 0.761, 0.751 and 0.789, respectively ($P<0.001$). Based on the above five indicators, a nomogram was constructed with a C-index of 0.897. The AUC of the nomogram in predicting the postoperative early progression of ICC was 0.897 (95% *CI* 0.854, 0.939), which was significantly greater than that of changing rates of FOXP1 and EpCAM, and decreasing rates of CA19-9, CEA and CA242 ($P<0.05$). The prediction results were in good agreement with the actual results, and there was a significant positive clinical net benefit. **Conclusions** Changing rates of FOXP1 and EpCAM after surgery for ICC are positively correlated with the decreasing rates of CA19-9, CEA and CA242. They are independent risk factors for the postoperative early progression. A nomogram created based these variables has good predictive performance and positive clinical net benefit for early postoperative progression of ICC, and can be used as an effective model for clinical prediction of early postoperative disease progression and to guide clinical decision-making.

[**Key words**] Intrahepatic cholangiocarcinoma; Forkhead box transcription factor P1; Epithelial cell adhesion molecule; Tumor markers; Correlation

肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, ICC)具有起病隐匿、病情进展迅速、恶性程度高、易转移等特点,且有较高致死率[1]。手术切除病灶是临床针对ICC的主要干预方式之一,但术后存在一定复发、转移风险,若未及时发现并有效干预,复发后可加速病情进展,预后较差[2-3]。因此,及早预测术后早期病情进展情况,并积极采取干预措施,以防控病情进展、改善预后,已成为当前临床亟待解决的难题之一。叉头框转录因子P1(forkhead box transcription factor P1, FOXP1)属重要转录调控因子,可参与免疫调节、脂质代谢、生长发育及细胞周期调控等多种生物过程,其表达异常是肿瘤等多种疾病发生的重要基础[4]。上皮细胞黏附分子(epithelial cell adhesion molecule,

EpCAM）是肿瘤干细胞特异性指标，可参与上皮-间充质转化及调节肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭等，与结直肠癌等多种肿瘤发生、进展密切相关[5]。近年来研究显示，FOXP1、EpCAM 在多种肿瘤病人血液中高表达，且与肿瘤进展及预后密切相关[6-7]，因此，本研究重点观察 FOXP1、EpCAM 在 ICC 病人血清中的表达变化，并尝试分析两指标变化率对术后早期病情进展的预警作用，以期为临床工作提供参考。

资料与方法

一、一般资料及纳入排除标准

选取 2022 年 1 月至 2024 年 2 月于邯郸市第一医院确诊为 ICC 并行手术切除的病人作为研究对象进行前瞻性研究。纳入标准：（1）符合 ICC 诊断标准[8]，并经病理结果证实；（2）均符合手术指征，于邯郸市第一医院接受手术切除病灶，且此前未接受相关抗肿瘤治疗；（3）病人及家属治疗意愿较强，对本研究方案知情同意；（4）预计生存时间超过 1 年。排除标准：（1）合并行为、精神障碍，无法配合相关方案；（2）合并其他恶性病变；（3）已参与其他临床研究；（4）合并其他重要脏器功能损伤；（5）合并免疫系统、循环系统病变；（6）存在沟通障碍；（7）术后 1 个月内死亡者。脱落标准：（1）随访期间失联、突发其他重大疾病或意外死亡；（2）自行退出研究者。根据纳入排除标准，筛选出 209 例病人作为研究对象，因随访期间失联脱落 5 例，最终 204 例成功完成随访。本研究经邯郸市第一医院医学伦理委员会批准（伦理批号：HDYY-LW-25017）。

二、研究方法

1. 资料收集　由两名研究组成员共同采集所有病人的基线资料：性别，年龄，体重指数，基础病（高血压、高脂血症、糖尿病），胆道疾病史，肿瘤位置（左半肝、右半肝），术后是否进行辅助治疗（化疗、放疗及其他）等。数据录入及核对均采用双人形式，以保障数据及结果真实可靠。

2. FOXP1、EpCAM 表达水平检测　分别于术前、术后 1 个月，采集所有入组病例清晨空腹外周静脉血 3～5 mL，混匀后静置 30 min，使用 Avanti JXN-30 型离心机（美国贝克曼库尔特公司），于 4℃条件下离心 15 min（离心半径 10 cm，转速 3 500 r/min），取上层清液，－80℃冷冻保存。采用免疫蛋白印迹法测定血清 FOXP1、EpCAM 水平，使用细胞裂解液提取血样中单个核细胞总蛋白，进行蛋白定量，经凝胶电泳、转膜，封闭 2 h，依次滴加一抗，4 ℃条件下孵育过夜，缓冲液清洗 3 次，滴加辣根过氧化物酶标记的二抗，室温下孵育 2 h 后电化学发光显影［将聚偏二氟乙烯（PVDF）膜浸入增强化学发光（ECL）发光液 3 min］，于凝胶成像仪下成像。以 β-actin 为内参，根据 β-actin 及目的蛋白灰度值，计算 FOXP1、EpCAM 蛋白相对表达量。每组样本重复测量 3 次，取平均值。

3. 随访、术后早期病情进展评估及分组　以门诊回访为主要形式，所有病人自术后第 1 天起，每 3 个月随访 1 次，详细记录病人肿瘤复发及转移情况，持续随访 1 年，以到达随访截止时间（2023 年 1 月至 2025 年 2 月）或出现复发转移为终点事件。肿瘤复发及转移判定需符合下列任意一项：CT、MRI 等影像学显示手术床或吻合口再次出现新发占位；穿刺活检结果显示为与原病灶同源组织学类型；原病灶所属淋巴引流区域出现同源癌细胞。以出现复发转移为病情进展，以未出现复发转移为未进展，分别纳入进展组、未进展组。

4. 观察指标及分析　（1）比较两组手术前后 FOXP1、EpCAM 及肿瘤标志物［糖类抗原（CA）19-9、癌胚抗原（CEA）、CA242］变化；（2）分析术后 FOXP1、EpCAM 变化率与肿瘤标志物下降率相关性；（3）分析 FOXP1、EpCAM 变化率及肿瘤标志物下降率对术后早期病情进展的影响；（4）分析 FOXP1、EpCAM 变化率及肿瘤标志物下降率预警术后早期病情进展的价值；（5）构建术后早期病情进展风险的预警模型，并检验该模型预测效能。

三、统计学方法

应用 SPSS 27.0 软件进行数据统计学分析。样本量估算采用 PEMS 统计学系统简便估算，研究中主要观察指标为 FOXP1，按定量资料分析方法：双侧检验，设检验效能 1-β 为 0.90，检验水准 α 为 0.05。参考以往临床数据可知：指标标准差 s 范围为 60～120，预设定 s 值为 95；容许误差 δ 范围为 20～65，预设定 δ 值为 50；计算得出，两组至少需纳入 190 例，考虑资料丢失率约 5%，故本研究最终纳入 204 例；计数资料以例（%）表示，行 χ^2 检验；计量资料经正态分布（Kolmogorov-Smirnov 法）检查，服从正态分布时以 $\bar{x}\pm s$ 表示，行 t 检验；采用 Pearson 法分析相关性；多重共线性筛选变量，多因素 logistic 回归分析影响因素；受试者操作特征（ROC）曲线评估预测效能；采用 R 语言构建预警模型，并进行模型检验。检验水准 α=0.05。

结　果

一、两组肝内胆管癌病人基线资料比较

纳入研究的204例病人中，91例（44.61%）纳入进展组，113例（55.39%）纳入未进展组。两组病人性别、年龄、体重指数、基础病、胆道疾病史、肿瘤位置及术后辅助治疗情况比较差异均无统计学意义（均$P>0.05$），见表1。

二、两组病人手术前后FOXP1、EpCAM、CA19-9、CEA、CA242变化比较

两组术前FOXP1、EpCAM、CA19-9、CEA、CA242比较，差异均无统计学意义（均$P>0.05$）；两组术后1个月的FOXP1均高于术前，而EpCAM、CA19-9、CEA、CA242均低于术前，差异均有统计学意义（均$P<0.05$）；进展组术后1个月FOXP1低于未进展组，EpCAM、CA19-9、CEA、CA242高于未进展组，差异均有统计学意义（均$P<0.05$），见表2。进展组FOXP1变化率、EpCAM变化率、CA19-9下降率、CEA下降率、CA242下降率均低于未进展组，差异均有统计学意义（均$P<0.05$），见表3。

三、术后FOXP1、EpCAM变化率与肿瘤标志物下降率相关性

Pearson相关性分析显示，FOXP1变化率、EpCAM变化率与CA19-9下降率、CEA下降率、CA242下降率均分别呈正相关，详见表4。

四、FOXP1、EpCAM变化率与肿瘤标志物下降率对术后早期病情进展的影响

多重共线性检验显示，FOXP1变化率、EpCAM

表1　两组肝内胆管癌病人基线资料比较

资料	进展组（91例）	未进展组（113例）	$t(\chi^2)$值	P值
性别[例（%）]			0.115	0.734
男	51（56.04）	66（58.41）		
女	40（43.96）	47（41.59）		
年龄（$\bar{x}\pm s$，岁）	56.14±4.26	55.32±3.99	1.416	0.158
体重指数（$\bar{x}\pm s$，kg/m^2）	23.06±1.10	22.75±1.14	1.961	0.051
基础病[例（%）]				
高血压	25（27.47）	22（19.47）	1.821	0.177
高脂血症	16（17.58）	17（15.04）	0.239	0.625
糖尿病	15（16.48）	19（16.81）	0.004	0.950
胆道疾病史[例（%）]	11（12.09）	10（8.85）	0.572	0.449
肿瘤位置[例（%）]			1.236	0.266
左半肝	49（53.85）	52（46.02）		
右半肝	42（46.15）	61（53.98）		
术后辅助治疗[例次（%）]				
化疗	67（73.63）	92（81.42）	1.779	0.182
放疗	25（27.47）	30（26.55）	0.022	0.882
其他	28（30.77）	42（37.17）	0.916	0.339

表2　两组肝内胆管癌病人手术前后FOXP1、EpCAM、CA19-9、CEA、CA242比较（$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	FOXP1		EpCAM		CA19-9（kU/L）		CEA（μg/L）		CA242（kU/L）	
		术前	术后1个月	术前	术后1个月	术前	术后1个月	术前	术后1个月	术前	术后1个月
进展组	91	0.53±0.17	0.88±0.29[a]	3.68±1.20	1.95±0.64[a]	91.39±30.01	37.54±11.96[a]	9.12±3.03	6.90±2.14[a]	58.04±18.91	27.36±8.66[a]
未进展组	113	0.56±0.18	1.47±0.45[a]	3.49±1.15	0.82±0.26[a]	89.86±28.60	22.51±7.49[a]	8.67±2.52	2.18±0.59[a]	55.74±17.88	14.15±4.04[a]
t值	-	-1.213	-10.825	1.150	17.105	0.372	10.958	1.158	22.423	0.890	14.393
P值	-	0.227	<0.001	0.251	<0.001	0.711	<0.001	0.248	<0.001	0.374	<0.001

注：同组内与术前比较，[a]$P<0.05$；FOXP1. 叉头框转录因子P1；EpCAM. 上皮细胞黏附分子；CA. 糖类抗原；CEA. 癌胚抗原。

表3　两组肝内胆管癌病人术后FOXP1、EpCAM变化率及肿瘤标志物下降率比较（$\bar{x}\pm s$，%）

组别	例数	FOXP1变化率	EpCAM变化率	CA19-9下降率	CEA下降率	CA242下降率
进展组	91	66.04±21.53	47.01±14.36	58.92±16.68	24.34±7.52	52.86±16.27
未进展组	113	162.50±26.89	76.50±20.29	74.95±19.73	74.86±10.03	74.61±18.35
t值	-	-27.787	-11.702	-6.174	-39.860	-8.847
P值	-	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：FOXP1. 叉头框转录因子P1；EpCAM. 上皮细胞黏附分子；CA. 糖类抗原；CEA. 癌胚抗原。

表 4　肝内胆管癌病人术后 FOXP1、EpCAM 变化率与肿瘤标志物下降率相关性

指标	CA19-9 下降率		CEA 下降率		CA242 下降率	
	r 值	*P* 值	*r* 值	*P* 值	*r* 值	*P* 值
FOXP1 变化率	0.816	＜0.001	0.763	＜0.001	0.795	＜0.001
EpCAM 变化率	0.772	＜0.001	0.854	＜0.001	0.806	＜0.001

注：FOXP1. 叉头框转录因子 P1；EpCAM. 上皮细胞黏附分子；CA. 糖类抗原；CEA. 癌胚抗原。

变化率、CA19-9 下降率、CEA 下降率、CA242 下降率的方差膨胀因子分别为 2.685、3.077、4.206、2.914、2.811，不存在多重共线性问题。以病情进展情况为因变量（否=0，是=1），采用逐步回归法，逐步引入 FOXP1 变化率、EpCAM 变化率及 CA19-9 下降率、CEA 下降率、CA242 下降率（各变量均按连续变量处理），多因素 logistic 回归结果显示，FOXP1 变化率、EpCAM 变化率及 CA19-9 下降率、CEA 下降率、CA242 下降率是术后早期病情进展的独立相关影响因素（*P*＜0.05），见表 5。

五、FOXP1、EpCAM 变化率及肿瘤标志物下降率预警术后早期病情进展的价值

ROC 分析显示，FOXP1 变化率、EpCAM 变化率及 CA19-9 下降率、CEA 下降率、CA242 下降率预警术后早期病情进展的曲线下面积（AUC）依次为 0.747、0.769、0.761、0.751、0.789（*P*＜0.001），见图 1、表 6。

六、术后早期病情进展风险的预警模型

基于多因素分析结果，将 FOXP1 变化率、EpCAM 变化率及 CA19-9 下降率、CEA 下降率、CA242 下降率作为预警变量，将术后早期病情进展情况作为结局变量绘制列线图，结果显示，随着 FOXP1 变化率、EpCAM 变化率及 CA19-9 下降率、CEA 下降率、CA242 下降率的增加，病人术后病情早期病情进展的风险呈降低趋势，该模型的 C-index 为 0.897（*P*＜0.001），见图 2。绘制 ROC 曲线显示，所建立模型的 AUC 为 0.897（95%*CI*：0.854～0.939），*P*＜0.001，见图 3A。校准曲线显示，所建立模型的预测结果与实际结果有较好的一致性，见图 3B。决策分析曲线显示，采用所建立模型预警病人术后早期病情进展的风险具有正向的临床净获益，见图 3C。

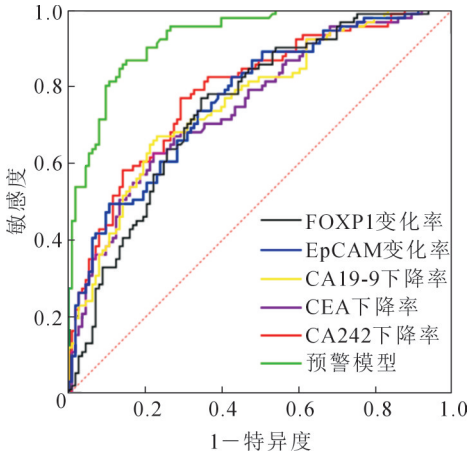


图 1　叉头框转录因子 P1（FOXP1）、上皮细胞黏附分子（EpCAM）变化率及肿瘤标志物［癌胚抗原（CEA）、糖类抗原（CA）］下降率预警肝内胆管癌病人术后早期病情进展的价值

比较所建立模型与各参数单独应用的 AUC 发现，所建立模型的 AUC 显著大于 FOXP1 变化率、

表 5　FOXP1、EpCAM 变化率及肿瘤标志物下降率对肝内胆管癌病人术后早期病情进展的影响

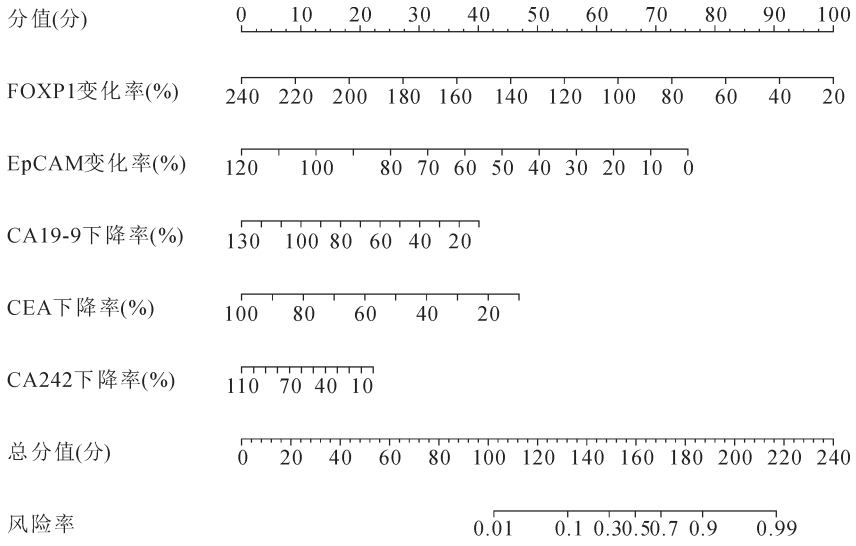
影响因素	*β* 值	*SE*	Wald χ^2 值	*OR*	95% 置信区间		*P* 值
					下限	上限	
FOXP1 变化率	－0.381	0.104	13.441	0.683	0.516	0.904	＜0.001
EpCAM 变化率	－0.432	0.115	14.090	0.649	0.482	0.875	＜0.001
CA19-9 下降率	－0.443	0.136	10.594	0.642	0.447	0.923	＜0.001
CEA 下降率	－0.460	0.127	13.129	0.631	0.503	0.792	＜0.001
CA242 下降率	－0.606	0.202	8.988	0.546	0.365	0.816	＜0.001
常数项	0.760	0.286	7.066	-	-	-	＜0.001

注：FOXP1. 叉头框转录因子 P1；EpCAM. 上皮细胞黏附分子；CA. 糖类抗原；CEA. 癌胚抗原；*β*. 回归系数；*SE*. 标准误；*OR*. 优势比。

表 6　FOXP1、EpCAM 变化率及肿瘤标志物下降率预警肝内胆管癌病人术后早期病情进展的价值

指标	AUC	95% 置信区间	cut-off 值	敏感度（%）	特异度（%）	*P* 值
FOXP1 变化率	0.747	0.681～0.805	78.78	76.92	65.49	＜0.001
EpCAM 变化率	0.769	0.705～0.825	55.78	73.63	66.37	＜0.001
CA19-9 下降率	0.761	0.697～0.818	62.64	67.03	76.99	＜0.001
CEA 下降率	0.751	0.686～0.809	27.72	62.64	77.88	＜0.001
CA242 下降率	0.789	0.727～0.843	60.69	76.92	70.80	＜0.001

注：FOXP1. 叉头框转录因子 P1；EpCAM. 上皮细胞黏附分子；CA. 糖类抗原；CEA. 癌胚抗原；AUC. 曲线下面积；cut-off. 最佳临界值。



注：FOXP1. 叉头框转录因子P1；EpCAM. 上皮细胞黏附分子；CA. 糖类抗原；CEA. 癌胚抗原。

图2　肝内胆管癌病人术后早期病情进展风险的预警模型

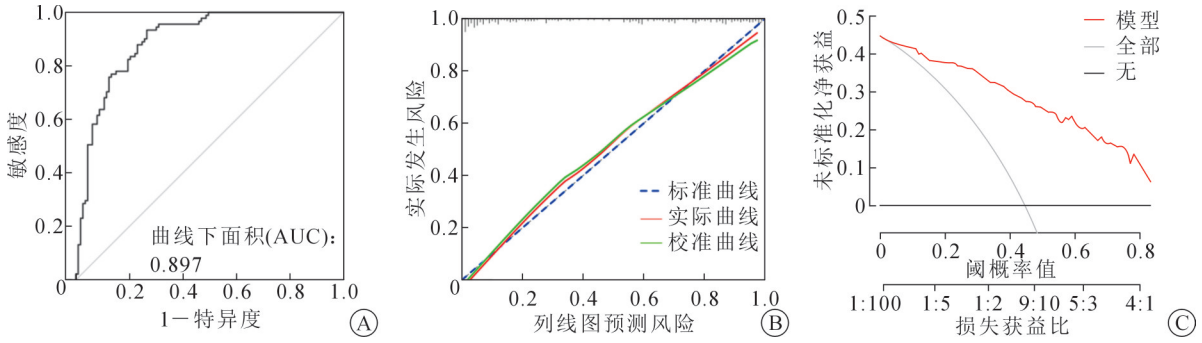


图3　肝内胆管癌病人术后早期病情进展风险预警模型的检验结果　A. 受试者操特征(ROC)曲线；B. 校准曲线；C. 决策分析曲线

EpCAM 变化率、CA19-9 下降率、CEA 下降率、CA242 下降率($P<0.05$，图 1)，提示所建立模型的预测价值最优。

讨　论

近年来 ICC 发病率呈逐年升高趋势，接受外科手术人数亦随之增多，但由于疾病异质性及个体差异，部分病人术后早期即可出现复发、转移，预后较差[9-10]。本研究 204 例病人术后 1 年病情进展率达 44.61%，接近陈磊等[11]近期研究结果(39.29%)。故探寻与 ICC 术后病情进展相关敏感、无创生化标志物，辅助临床早期识别术后早期病情进展高风险人群，并积极防治，对降低术后复发率、转移率及延长病人生存时间具有重要意义。

CA19-9、CEA、CA242 均是临床常用肿瘤标志物，其中，CA19-9、CA242 属胃肠道相关抗原，对消化道肿瘤具有较高特异度、敏感度，CEA 普遍存在于多种恶性疾病，三者均在 ICC 诊断、术后复发、评估手术彻底性及进展期情况等方面具有一定参考价值，但由于其在血液中的变化具有一定滞后性，因此在病情进展预测中的价值较为有限[12-13]。本研究结果显示，两组病人术后 1 个月 FOXP1 高于术前，CA19-9、CEA、CA242 低于术前；术后 1 个月进展组 FOXP1 低于未进展组，CA19-9、CEA、CA242 高于未进展组，且进展组 FOXP1 变化率、CA19-9 下降率、CEA 下降率、CA242 下降率低于未进展组，提示 FOXP1 表达与术后病情进展及肿瘤标志物水平具有紧密联系。Tang 等[14]研究报道，FOXP1 在 ICC 癌组织中呈过表达，且是 ICC 病人预后不良的独立危险因素，推测 FOXP1 为肿瘤抑制因子，并可作为 ICC 病人预后的潜在预测因子。陈然等[15]研究也指出，叉头框蛋白(forkhead box，FOX)C1 在肿瘤中的表达与 CA19-9 等肿瘤标志物呈正相关，亦可为本研究结果提供参考。FOX 作为转录因子家族，具有高度进化保守的翼状螺旋或叉头结构 DNA 结合域，可通过复杂广泛的网络，在细胞增殖、迁

移、周期调控及DNA损伤等过程中发挥关键作用，从而参与肿瘤发生、进展过程[16]。FOXP1作为FOX重要成员，定位于与多种肿瘤杂合性缺失相关的肿瘤抑制基因组，可作为恶性肿瘤抑制基因参与调节上皮-间充质转化，抑制多种恶性肿瘤细胞快速增殖、侵袭、迁移，并促进肿瘤细胞凋亡，从而延缓肿瘤形成及进展过程[17]。ICC术后FOXP1表达水平升高，且进展组FOXP1变化率较低，分析原因可能是，术前ICC细胞较活跃，FOXP1作为抑癌因子被大量消耗，呈现较低表达，而病情进展病人术后FOXP1表达仍被抑制，水平波动较小，致使其对肿瘤细胞的抑制作用较弱，可增加术后肿瘤复发、转移风险[18]。本研究进一步数据分析显示，FOXP1变化率与肿瘤标志物下降率呈正相关，且上述各指标变化率、下降率均是术后早期病情进展的独立相关影响因素，再次印证了上述结论。唐陈伟等[19]临床研究认为，FOXP1表达与ICC恶性生物学行为及预后情况均具有一定相关性，可为本研究结论提供理论支持。

本研究结果还显示，EpCAM表达与术后病情进展及肿瘤标志物水平密切相关。Gondaliya等[20]研究中存在类似观点。EpCAM属跨膜Ⅰ型糖蛋白，主要分布于上皮细胞表面，在肿瘤形成与进展过程中，EpCAM通过促进肿瘤细胞增殖、迁移、黏附、免疫逃逸及抑制肿瘤细胞凋亡等生物学变化，具有较强自我更新、遗传稳定性及致瘤性[21-22]；此外，EpCAM亦可快速上调细胞周期蛋白及致癌基因表达，从而促进肿瘤病理进展，而病情进展病人术后EpCAM变化率较小，仍存在一定致瘤性，故此类病人术后复发、转移概率较高[23-24]。另一方面，EpCAM可与多种细胞信号通路发生串扰，部分特异性组蛋白赖氨酸脱甲基酶可通过Wnt/β-连环蛋白等信号通路上调EpCAM表达，可促进肿瘤干细胞自我更新与增殖，从而使肿瘤形成及进展[25-26]。本研究发现，EpCAM变化率与肿瘤标志物下降率呈正相关，且各指标下降率均与术后早期病情进展独立相关。笔者分析认为，术后病情进展病人EpCAM变化率较小，仍呈较高表达，可促进相关致癌基因表达，CA19-9等肿瘤标志物水平下降率亦较低，故此类病人机体中EpCAM等肿瘤相关微粒丰度仍相对较高，可增加ICC术后早期病情进展风险[27-28]。韦鹏程等[29]的研究与本研究观点较为相符。

基于上述结果，本研究通过绘制ROC曲线，发现FOXP1变化率、EpCAM变化率及CA19-9下降率、CEA下降率、CA242下降率均对术后早期病情进展具有一定预测效能。在众多模型中，列线图直接展示变量权重及总分值与结局事件的对应关系，更具直观性及可视化，因此，本研究进一步构建列线图风险预警模型，检验结果显示，该模型对术后早期病情进展的预测效能均高于FOXP1变化率、EpCAM变化率及肿瘤标志物下降率，预测结果与实际结果有较好的一致性，且具有明显的临床正向净获益，可作为临床预测术后早期病情进展的有效模型。与组织检测相比，血液检测具有标本易获取、可重复性高、费用相对低廉等优势，建议临床重视接受手术治疗ICC病人血液中FOXP1、EpCAM变化率。本研究所构建预测模型，可辅助临床早期识别术后早期病情进展的高危人群，从而指导临床防治，对降低术后复发率、转移率极为重要；此外，未来若能通过较简单方法调控FOXP1、EpCAM在机体血液中的表达，以降低ICC病人术后复发、转移风险，或可成为ICC治疗的新途径。

综上所述，ICC术后FOXP1、EpCAM变化率与CA19-9、CEA、CA242下降率呈正相关，且FOXP1、EpCAM变化率及肿瘤标志物下降率均与术后早期病情进展独立相关，基于上述因素构建列线图预警模型对术后早期病情进展具有较高预测效能及正向临床净获益，可为临床预测术后早期病情进展提供参考，并对后续临床决策具有一定指导意义。本研究尚有不足之处：局限于单中心病例，难以避免存在选择性偏倚，结果稳定性及外推性可能受到一定影响，未来有待于开展多中心、大样本量研究，以期为临床工作提供更多参考依据。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Moris D, Palta M, Kim C, et al. Advances in the treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: an overview of the current and future therapeutic landscape for clinicians[J]. CA Cancer J Clin, 202 373(2): 198-222. DOI: 10. 3322/caac. 21759.

[2] Yu QS, Lei ZQ, Ma WH, et al. Postoperative prognosis of non-alcoholic fatty liver disease-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: a multi-center propensity score matching analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2023, 27(11): 2403-2413. DOI: 10. 1007/s11605-023-05794-7.

[3] Endo Y, Moazzam Z, Woldesenbet S, et al. Predictors and prognostic significance of postoperative complications for patients with intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. World J Surg, 2023, 47(7): 1792-1800. DOI: 10. 1007/s00268-023-06974-x.

[4] Chen XN, Hao Y, Liu Y, et al. NAT10/ac4C/FOXP1 promotes malignant progression and facilitates immunosuppression by reprogramming glycolytic metabolism in cervical cancer[J].

Adv Sci, 2023, 10 (32): 2302705. DOI: 10.1002/advs.202302705.

[5] Jiang XY, Wang SM, Liang Q, et al. Unraveling the multifaceted role of EpCAM in colorectal cancer: an integrated review of its function and interplay with non-coding RNAs[J]. Med Oncol, 2023, 41 (1): 35. DOI: 10.1007/s12032-023-02273-6.

[6] Wang L, Luo P, Yang Z, et al. FOXP1 inhibits pancreatic cancer growth by transcriptionally regulating IRF1 expression [J]. PLoS One, 2023, 18 (3): e0280794. DOI: 10.1371/journal.pone.0280794.

[7] 李晓玲, 孙凤霞. 细胞黏附分子-1与胆汁淤积关系研究进展[J/OL]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2021, 13(1): 22-26. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2021.01.004.

[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] Lu JC, Wu LL, Sun YN, et al. Macro CD5L^{+} deteriorates CD8^{+}T cells exhaustion and impairs combination of Gemcitabine-Oxaliplatin-Lenvatinib-anti-PD1 therapy in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 621. DOI: 10.1038/s41467-024-44795-1.

[10] 李哲恒, 陈圣雄, 宋玉涛, 等. 肝癌患者NOP2基因状态对免疫治疗疗效及预后的影响[J/OL]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2024, 16(4): 38-47. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2024.04.006.

[11] 陈磊, 何超, 刘攀, 等. 肝内胆管癌患者根治性手术后肝衰竭和复发的术前危险因素分析[J]. 肝胆胰外科杂志, 2024, 36(3): 150-154. DOI: 10.11952/j.issn.1007-1954.2024.03.004.

[12] Han D, Li Y, He X, et al. Differentiating mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma from atypical hepatocellular carcinoma using Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging combined with serum markers in at-risk patients with hepatitis B virus[J]. Quant Imaging Med Surg, 2023, 13(10): 7156-7169. DOI: 10.21037/qims-23-396.

[13] Huang YX, Xu C, Zhang CC, et al. Vascular reconstruction provides short-term and long-term survival benefits for patients with hilar cholangiocarcinoma: a retrospective, multicenter study [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2024, 23(6): 595-603. DOI: 10.1016/j.hbpd.2024.05.001.

[14] Tang CW, Zhuang HK, Tong HJ, et al. Identification of FOXP1 as a favorable prognostic biomarker and tumor suppressor in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 137. DOI: 10.1186/s12885-024-11882-x.

[15] 陈然, 肖彬, 管鑫, 等. 甲基化酶DNMT3B、叉头框蛋白C1与宫颈癌超声特征的相关性分析[J]. 河北医科大学学报, 2023, 44(9): 1093-1098. DOI: 10.3969/j.issn.1007-3205.2023.09.019.

[16] 赵奎, 潘润桑, 邓进, 等. 骨肉瘤与叉头框基因家族关系研究进展[J]. 中华实验外科杂志, 2024, 41(5): 1105-1111. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20231108-00312.

[17] Wu M, Tang W, Chen Y, et al. Spatiotemporal transcriptomic changes of human ovarian aging and the regulatory role of FOXP1[J]. Nat Aging, 2024, 4(4): 527-545. DOI: 10.1038/s43587-024-00607-1.

[18] Levavasseur F, Oussous S, Zubaidan T, et al. FOXP1 regulates oxidative stress, SIRT1 expression, and resistance to chemotherapies in acute myeloid leukemia cells[J]. Blood Adv, 2023, 7 (13): 3265-3275. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022008585.

[19] 唐陈伟, 童焕军, 于小鹏, 等. "叉头盒"P1蛋白在肝内胆管癌中的表达及其与临床病理特征和预后的关系[J]. 中华肝胆外科杂志, 2022, 28(2): 91-96. DOI: 10.3760/cma.j.cn113884-20210918-00313.

[20] Gondaliya P, Ali Sayyed A, Yan IK, et al. Targeting PD-L1 in cholangiocarcinoma using nanovesicle-based immunotherapy [J]. Mol Ther, 2024, 32 (8): 2762-2777. DOI: 10.1016/j.ymthe.2024.06.006.

[21] Lin Q, Tang Z, Qin Y, et al. Clonorchis sinensis infection amplifies hepatocellular carcinoma stemness, predicting unfavorable prognosis[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2024, 18(1): e0011906. DOI: 10.1371/journal.pntd.0011906.

[22] Chang CH, Tsai CC, Tsai FM, et al. EpCAM signaling in oral cancer stem cells: implications for metastasis, tumorigenicity, and therapeutic strategies[J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(2): 123. DOI: 10.3390/cimb47020123.

[23] Gómez-Gallegos AA, Ramírez-Vidal L, Becerril-Rico J, et al. CD24^{+}CD44^{+}CD54^{+}EpCAM+ gastric cancer stem cells predict tumor progression and metastasis: clinical and experimental evidence[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 16. DOI: 10.1186/s13287-023-03241-7.

[24] Marshall SK, Panrak Y, Makchuchit N, et al. Anti-EpCAM functionalized I-131 radiolabeled biomimetic nanocarrier sodium/iodide-symporter-mediated breast-cancer treatment[J]. Bioengineering (Basel), 2022, 9 (7): 294. DOI: 10.3390/bioengineering9070294.

[25] Barzaman K, Vafaei R, Samadi M, et al. Anti-cancer therapeutic strategies based on HGF/MET, EpCAM, and tumor-stromal cross talk[J]. Cancer Cell Int, 2022, 22(1): 259. DOI: 10.1186/s12935-022-02658-z.

[26] Perelmuter VM, Grigoryeva ES, Alifanov VV, et al. Characterization of EpCAM-positive and EpCAM-negative tumor cells in early-stage breast cancer[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(20): 11109. DOI: 10.3390/ijms252011109.

[27] Lee CC, Yu CJ, Panda SS, et al. Epithelial cell adhesion molecule (EpCAM) regulates HGFR signaling to promote colon cancer progression and metastasis [J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 530. DOI: 10.1186/s12967-023-04390-2.

[28] 贺改霞, 武帅, 周喆, 等. 酰基甘油激酶在肝癌中的表达水平、空间定位及其与患者预后的相关性分析[J]. 肿瘤研究与临床, 2024, 36(12): 910-918. DOI: 10.3760/cma.j.cn115355-20240724-00366.

[29] 韦鹏程, 周童, 范祺, 等. 上皮细胞黏附分子在肝内胆管癌病人中的表达及其与预后和肿瘤复发转移的关系[J]. 腹部外科, 2023, 36(3): 197-203, 216. DOI: 10.3969/j.issn.1003-5591.2023.03.008.

(收稿日期: 2025-03-31)