



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260010
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.260010
China Journal of General Surgery, 2026, 35(1):114-123.

· 临床研究 ·

肝癌癌旁组织中FGL1的表达特征及其与预后的关系

胡春艳¹, 孙豪庭², 刘晓佳³, 贾杰⁴, 王超群²

(复旦大学附属华山医院 1. 护理部 2. 普外科肝胆外科中心 3. 病理科 4. 康复医学科, 上海 200040)

摘要

背景与目的: 肝癌具有高度异质性, 现有预后模型预测能力有限。纤维蛋白原相关蛋白1 (FGL1) 是肝脏特异性分泌蛋白, 也是淋巴细胞激活基因3 (LAG-3) 的重要配体, 其在肿瘤免疫调控中的作用日益受到关注。本研究旨在评估癌旁组织中FGL1的表达特征及其对肝癌术后预后的预测价值。

方法: 回顾性纳入2010年1月—2013年12月在复旦大学附属华山医院接受根治性切除的183例肝癌患者。采用免疫组织化学法检测癌旁组织及癌组织中FGL1表达水平, 并以H-score进行定量。同时结合TCGA数据库验证表达趋势。通过最大选择秩统计量法确定FGL1表达截断值, 比较癌旁FGL1高、低表达患者的生存差异, 采用Cox比例风险模型评估独立预后因素。

结果: TCGA数据及临床样本均显示, 癌旁组织中FGL1表达明显高于癌组织 (均 $P<0.05$)。根据最佳截断值将患者分为高表达组与低表达组。高表达组5年无病生存 (DFS) 率和总体生存 (OS) 率均显著低于低表达组 (均 $P<0.05$)。多因素Cox回归分析显示, 癌旁FGL1高表达是DFS ($HR=1.689$, $95\% CI=1.010\sim 2.823$, $P=0.046$) 和OS ($HR=1.733$, $95\% CI=1.112\sim 2.702$, $P=0.015$) 的独立危险因素。

结论: 癌旁组织FGL1表达显著高于肿瘤组织, 其高表达与肝癌术后复发及生存不良密切相关。癌旁FGL1可能作为独立预后生物标志物, 并为靶向FGL1/LAG-3轴的免疫治疗策略提供潜在依据。

关键词

癌, 肝细胞; 癌旁组织; 纤维蛋白原相关蛋白1; 预后
中图分类号: R735.7

Expression characteristics of FGL1 in peritumoral tissues of hepatocellular carcinoma and its association with prognosis

HU Chunyan¹, SUN Haoting², LIU Xiaojia³, JIA jie⁴, WANG Chaoqun²

(1. Department of Nursing 2. Department of Hepatobiliary Surgery 3. Department of Pathology 4. Department of Rehabilitation Medicine, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China)

Abstract

Background and Aims: Liver cancer exhibits marked biological heterogeneity, and reliable prognostic biomarkers remain limited. Fibrinogen-like protein 1 (FGL1), a liver-specific secreted protein and a major ligand of lymphocyte activation gene 3 (LAG-3), has emerged as a critical regulator of tumor immunity. This study aimed to evaluate the expression pattern of FGL1 in peritumoral tissues and its prognostic significance in liver cancer patients after curative resection.

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82303477)。

收稿日期: 2026-01-06; **修订日期:** 2026-01-24。

作者简介: 胡春艳, 复旦大学附属华山医院护师, 主要从事肝胆外科护理方面的研究。

通信作者: 王超群, Email: skytoucher@yeah.net

Methods: A total of 183 patients with liver cancer who underwent curative resection at Huashan Hospital, Fudan University, between January 2010 and December 2013 were retrospectively collected. FGL1 expression levels in peri-tumoral and tumor tissues were detected by immunohistochemistry and quantified using the H-score method. Expression patterns were further validated using data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database. The optimal cutoff value for FGL1 expression was determined using maximally selected rank statistics. Survival differences between patients with high and low peritumoral FGL1 expression were compared, and independent prognostic factors were evaluated using Cox proportional hazards regression models.

Results: Both TCGA data and clinical samples demonstrated significantly higher FGL1 expression in peritumoral tissues compared with tumor tissues (both $P < 0.05$). Patients were stratified into high- and low-expression groups based on the optimal cutoff value. High peritumoral FGL1 expression was significantly associated with poorer disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) rates (both $P < 0.05$). Multivariate Cox analysis identified peritumoral FGL1 overexpression as an independent predictor of DFS ($HR=1.689$, $95\% CI=1.010-2.823$, $P=0.046$) and OS ($HR=1.733$, $95\% CI=1.112-2.702$, $P=0.015$).

Conclusion: FGL1 expression is significantly elevated in peritumoral tissues of HCC and independently predicts unfavorable postoperative outcomes. Peri-tumoral FGL1 may serve as a novel prognostic biomarker and a potential therapeutic target in the FGL1/LAG-3 immune axis.

Key words

Carcinoma, Hepatocellular; Peritumoral Tissue; Fibrinogen-Like Protein 1; Prognosis

CLC number: R735.7

根据2024年国家癌症中心数据^[1],原发性肝癌在我国恶性肿瘤中呈现高发病率与高致死率的双重威胁:其发病率位居第4位,病死率则高居第2位,年死亡人数与病死率仅次于肺癌,成为我国公共卫生领域的重大挑战。从组织学类型分析,肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)占原发性肝癌的75%~85%,是主要病理亚型^[2]。尽管近年来基于分子分型、RNA表达谱或临床病理特征的预后预测模型不断涌现^[3],但由于肝癌高度异质性的遗传及转录特征^[4],现有模型在临床实践中的应用仍存在显著局限性。因此,探索更精准、普适的生物标志物以优化预后评估和治疗策略,成为当前研究的迫切需求^[5-8]。

肝癌的生物学行为具有显著的空间异质性:肿瘤边缘区域因富含促血管生成因子和侵袭相关信号通路[如上皮-间充质转化(EMT)、血管内皮生长因子(VEGF)等],常表现出更强的侵袭性;而肿瘤中心因快速增殖导致血供不足,易发生缺血性坏死。值得注意的是,近年来,研究^[9]发现,癌旁组织(peritumoral tissue)的免疫微环境对肝癌进展具有关键调控作用。癌周区域不仅存在大量免疫抑制性细胞(如调节性T细胞、肿瘤相关巨噬

细胞)浸润,还通过分泌白细胞介素10(IL-10)、转化生长因子 β (TGF- β)等细胞因子形成免疫抑制网络,促进肿瘤细胞逃避免疫监视及远处转移。此外,癌旁肝组织中的慢性炎症反应和纤维化微环境可能为肿瘤侵袭提供“生态位”,提示癌周免疫微环境的动态失衡或可作为预测肝癌复发和预后的重要生物学窗口。

纤维蛋白原相关蛋白1(fibrinogen-like protein 1, FGL1)也被称为HP-041、HFREP-1、LFIRE-1,位于人类染色体8p22区域,属于纤维素原家族成员之一,由肝脏特异性分泌兼具代谢调节与免疫调控的双重角色^[10]。生理状态下,FGL1通过促进肝细胞代谢和损伤修复维持肝脏稳态^[11-12];病理状态下,其作为淋巴细胞激活基因3(lymphocyte activation gene 3, LAG-3)的关键配体,通过结合T细胞表面的LAG-3受体,显著抑制CD8⁺T细胞的活化、增殖及效应功能,从而介导免疫逃逸^[13-15]。本研究聚焦于肝癌癌旁组织中FGL1的表达特征及其临床意义,旨在系统评估FGL1表达水平与患者预后的相关性,并深入解析其在癌周免疫微环境调控中的作用机制。通过整合组织病理学分析、免疫组化检测,揭示FGL1作为肝癌预后标志物的潜

在价值,为进一步的肝癌免疫相关研究奠定基础。

1 材料与方法

1.1 研究人群与组织样本

本研究为回顾性队列研究,连续纳入2010年1月—2013年12月期间于复旦大学附属华山医院普通外科接受根治性切除术的183例肝癌患者,并构建组织微阵列用于分析。病例筛选标准如下:(1)经病理确诊为HCC;(2)初诊时无远处转移证据;(3)术前未接受放化疗、靶向或免疫治疗等抗肿瘤干预;(4)具备完整临床病理资料及充足冷冻组织样本。排除标准包括:(1)术前接受过抗肿瘤治疗;(2)临床数据缺失;(3)存在严重精神或认知功能障碍。研究主要终点为无病生存(disease-free survival, DFS)和总体生存(overall survival, OS),随访截至2020年1月。本研究经复旦大学附属华山医院伦理委员会审核批准[批件号:(2025)临审第(1416)号]。

1.2 公共数据库数据获取与预处理

肝癌基因组数据(包括基因表达谱、体细胞突变数据及临床生存信息)从TCGA数据库(The Cancer Genome Atlas)通过UCSC Xena平台(<https://xena.ucsc.edu>)和cBioPortal(<https://www.cbioportal.org>)获取。其中,FGL1基因表达数据(版本:2017-09-14)以外显子每千碱基片段百万比(fragment per kilobase million, FPKM)标准化,并进行 $\log_2(\text{FPKM}+1)$ 转换以降低数据偏态分布;生存分析数据版本为2017-10-25。原始数据经去标识化处理。

1.3 免疫组化染色与定量评估

通过免疫组织化学染色的方式评估肝癌样本中FGL1蛋白质的表达。玻片经过二甲苯脱脂、梯度乙醇脱水处理,并在3%过氧化氢中处理5 min,以阻止内源性过氧化物酶的活性。然后玻片在pH6.0、10 mmol/L柠檬酸缓冲液中加热进行抗原修复,随后在Tris缓冲盐中冲洗15 min。之后,玻片与按1:100稀释的抗FGL1兔单克隆一抗(Abcam,剑桥,英国)于4℃孵育过夜。最后,采用通用的二步法检测系统进行显色,苏木素复染细胞核,经脱水透明后中性树胶封片,于光学显微镜下观察与评分。FGL1的表达水平使用H-score方法定量评分,公式为 $H\text{-score}=\sum P_i(i+1)$,其中*i*被定义为

0~3的染色强度值(0=阴性;1=弱染色;2=中等染色;3=强染色), P_i 代表每一着色强度的细胞数所占的比例,为0%~100%。

1.4 统计学处理

所有分析基于SPSS和GraphPad Prism软件完成。采用 χ^2 检验比较癌旁组织中FGL1高低表达与各种临床病理参数之间的关系。绘制Kaplan-Meier曲线,通过Log-rank(Mantel-Cox)检验评估各组之间的生存差异。最后采用逐步回归法构建多因素Cox比例风险模型进一步探讨FGL1的预后价值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 FGL1在肝癌及癌旁组织中的差异性表达

为解析FGL1在肝癌发生发展中的潜在作用,通过多维度数据验证其表达特征。基于TCGA肝癌数据集分析结果显示,癌旁肝组织中FGL1 mRNA表达水平明显高于癌组织($P<0.05$)(图1A)。通过纳入本院183例肝癌根治术患者的配对样本进行免疫组化定量分析,结果显示,癌组织FGL1 H-score中位值为37.785(范围:2.02~474.63);癌旁组织FGL1 H-score中位值为72.255(范围:5.17~266.685),其癌旁组织中表达明显高于癌组织($P<0.05$)(图1B),与TCGA结果一致。其中,取3例典型病例对比显示,癌旁肝细胞胞质内FGL1呈弥漫性强阳性,而癌组织仅局灶性弱表达(图1C)。

2.2 癌旁组织中FGL1蛋白表达与患者生存的关系

采用最大选择秩统计量法(maximally selected rank statistics)确定癌旁组织中FGL1表达最佳截断值($H\text{-score}=82.155$),将患者分为FGL1低表达组($FGL1<82.155$)与FGL1高表达组($FGL1\geq 82.155$),并分析其生存差异。结果显示,FGL1低表达组1、3、5年DFS率明显优于高表达组(77.14% vs. 60.26%、61.90% vs. 42.31%、57.14% vs. 35.90%; $HR=0.58$,95% $CI=0.35\sim 0.94$, $P=0.028$),提示癌旁FGL1高表达与术后早期复发风险升高相关;同时,FGL1低表达组的1、3、5年OS率同样优于高表达组(86.67% vs. 74.36%、70.48% vs. 55.13%、62.86% vs. 46.15%; $HR=0.62$,95% $CI=0.39\sim 0.96$, $P=0.033$),表明癌旁FGL1高表达是肝癌患者不良预后的独立预测因子(图2)。

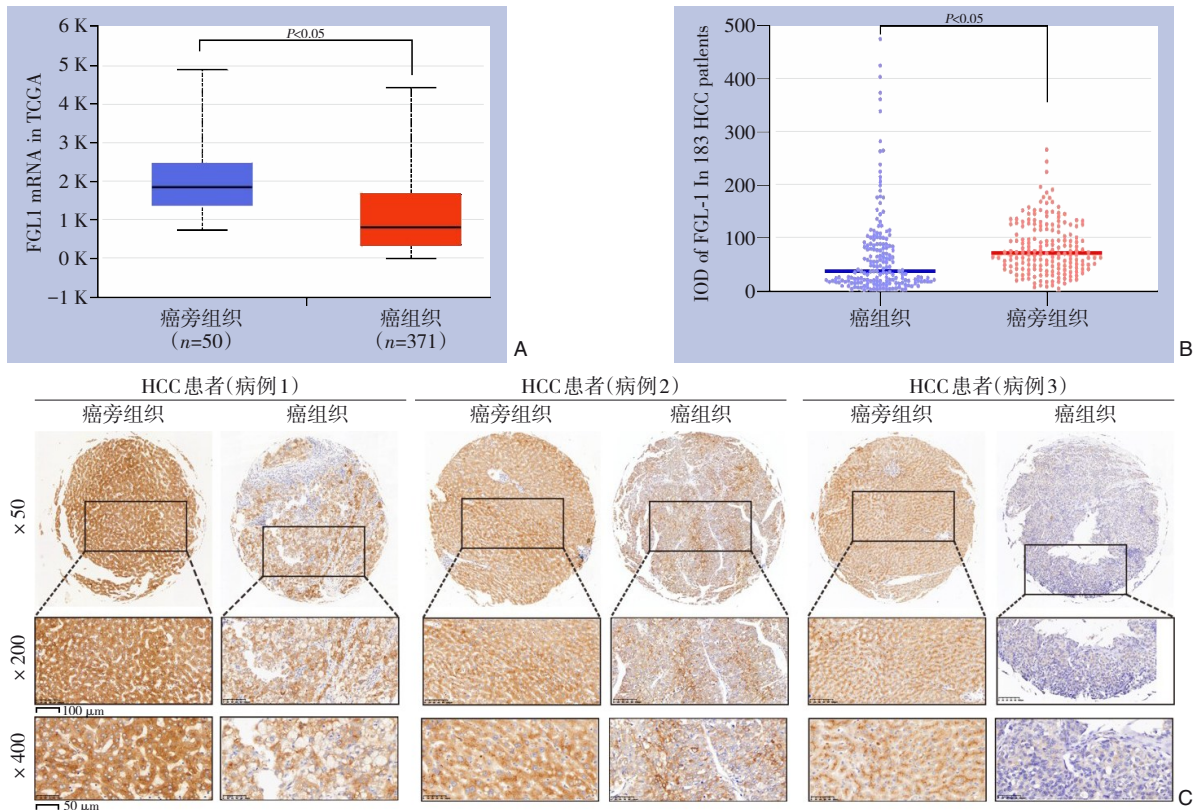


图 1 FGL1在肝癌及癌旁组织中的表达 A: TCGA数据中肝癌癌旁组织和肿瘤组织中FGL1 mRNA表达箱型图; B: 183例肝癌患者癌组织与癌旁组织FGL1蛋白表达点状图; C: 3例典型肝癌病例癌旁组织和癌组织FGL1蛋白表达对比

Figure 1 Expression of FGL1 in hepatocellular carcinoma and peri-tumoral tissues A: Boxplot of FGL1 mRNA expression in peri-tumoral and tumor tissues from the TCGA dataset; B: Dot plot showing FGL1 protein expression in tumor and peri-tumoral tissues from 183 patients with hepatocellular carcinoma; C: Representative images from three typical cases comparing FGL1 protein expression between peri-tumoral and tumor tissues

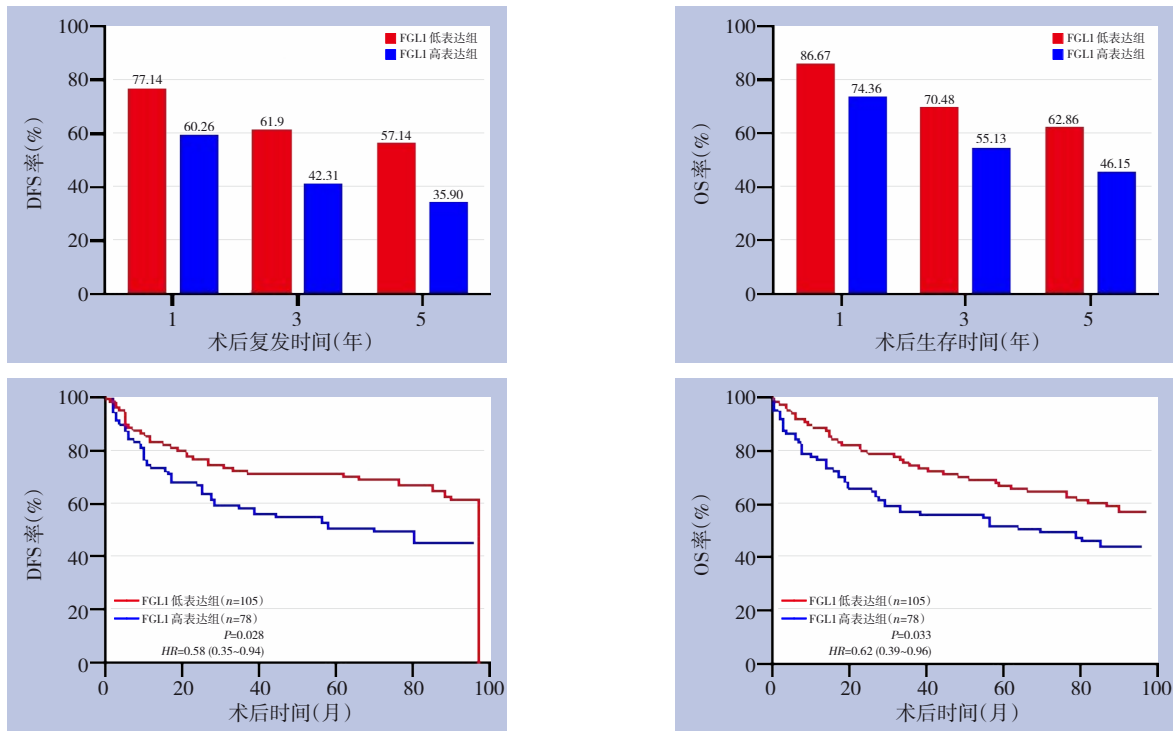


图 2 癌旁组织FGL1蛋白高、低表达组患者DFS和OS的Kaplan-Meier曲线

Figure 2 Kaplan-Meier curves of DFS and OS in patients stratified by high and low FGL1 protein expression in peri-tumoral tissue

2.3 肝癌患者生存预后的独立影响因素

为进一步明确癌旁组织 FGL1 表达的独立预后价值,本研究系统分析其与临床病理参数的相关性,并通过多因素模型校正潜在混杂效应。采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验癌旁 FGL1 蛋白表达与性别、年龄、HBsAg 状态、ALT 水平、甲胎蛋白、肝硬化背景、肿瘤大小、数目、血管侵犯、肿瘤包膜、肿瘤分化程度及 BCLC 分期等变量的关系。结果显示,仅肿瘤分化程度与癌旁组织 FGL1 表达明显有关,肿瘤分化程度越高 FGL1 低表达占比更高,而分化程度越低 FGL1 高表达占比更高 ($P=0.039$),其他变量的差异无统计学意义 (均 $P>0.05$) (表 1)。生存函数单因素分析结果显示,在 DFS 数据中具

有统计学意义的单因素有癌旁 FGL1 蛋白表达 ($P=0.028$)、HBsAg 状态 ($P=0.025$)、肿瘤大小 ($P=0.016$)、肿瘤分化程度 ($P=0.007$),将以上四项目自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示癌旁 FGL1 高表达是 DFS 的独立危险因素 ($HR=1.689$, $95\% CI=1.010\sim 2.823$, $P=0.046$) (表 2);而对 OS 数据进行单因素分析具有统计学意义的有癌旁 FGL1 蛋白表达 ($P=0.033$)、肿瘤大小 ($P=0.002$)、肿瘤数目 ($P=0.003$)、血管侵犯 ($P=0.001$)、肿瘤包膜 ($P=0.041$)、肿瘤分化程度 ($P=0.006$)、BCLC 分期 ($P=0.018$),将以上七项目自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示癌旁 FGL1 高表达是 OS 的独立危险因素 (表 3)。

表 1 癌旁组织 FGL1 高、低表达组患者临床病理特征比较[n (%)]

Table 1 Comparison of clinicopathologic characteristics between patients with high and low FGL1 expression in peri-tumoral tissues [n (%)]

变量	低表达组(n=105)	高表达组(n=78)	P	变量	低表达组(n=105)	高表达组(n=78)	P
性别				肿瘤大小(cm)			
女	17(16.2)	14(17.9)	0.754	≤5	77(73.3)	51(65.4)	0.246
男	88(83.8)	64(82.1)		>5	28(26.7)	27(34.6)	
年龄(岁)				肿瘤数目			
≤51	59(56.2)	34(43.6)	0.092	单发	95(90.5)	70(89.7)	0.869
>51	46(43.8)	44(56.4)		多发	10(9.5)	8(10.3)	
HBsAg				血管侵犯			
阴性	17(16.2)	9(11.5)	0.373	无	70(66.7)	49(62.8)	0.590
阳性	88(83.8)	69(88.5)		有	35(33.3)	29(37.2)	
ALT(U/L)				肿瘤包膜			
≤74	94(89.5)	74(94.9)	0.302	有	55(52.4)	44(56.4)	0.589
>74	11(10.5)	4(5.1)		无	50(47.6)	34(43.6)	
甲胎蛋白(μg/mL)				肿瘤分化程度			
≤20	34(32.4)	35(44.9)	0.085	I+II	83(79.0)	51(65.4)	0.039
>20	71(67.6)	43(55.1)		III+IV	22(21.0)	27(34.6)	
肝硬化				BCLC分期			
无	18(17.1)	11(14.1)	0.578	0+A	24(22.9)	15(19.2)	0.554
有	87(82.9)	67(85.9)		B+C	81(77.1)	63(80.8)	

表2 癌旁组织中FGL1蛋白表达与临床变量的DFS单因素及多因素Cox回归模型

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analyses of DFS for FGL1 expression and clinicopathological variables in peri-tumoral tissues

变量	单因素分析				多因素 Cox 回归分析		
	观察例数(<i>n</i>)	复发例数(<i>n</i>)	复发时间[月, <i>M</i> (范围)]	χ^2	<i>P</i>	<i>P</i>	<i>HR</i> (95% <i>CI</i>)
FGL1							
低表达	105	36	71.27(63.670~78.870)	4.815	0.028	0.046	1.689(1.010~2.823)
高表达	78	34	56.73(46.929~66.531)				
性别							
女	31	10	68.31(53.547~83.073)	0.084	0.772	—	—
男	152	60	65.081(58.377~71.784)				
年龄(岁)							
≤51	93	38	62.289(53.940~70.638)	0.345	0.557	—	—
>51	90	32	68.22(59.484~76.955)				
HBsAg							
阴性	26	5	83.495(72.304~94.687)	5	0.025	0.051	2.485(0.996~6.201)
阳性	157	65	62.555(55.792~69.318)				
ALT(U/L)							
≤74	168	64	65.532(59.091~71.972)	0.004	0.951	—	—
>74	15	6	65.357(46.753~83.961)				
甲胎蛋白(μg/mL)							
≤20	69	27	67.482(58.474~76.491)	0.288	0.591	—	—
>20	114	43	64.099(55.900~72.297)				
肝硬化							
无	29	8	75.075(61.630~88.521)	1.902	0.168	—	—
有	154	62	63.696(56.917~70.474)				
肿瘤大小(cm)							
≤5	128	46	70.581(63.762~77.400)	5.838	0.016	0.064	1.611(0.974~2.666)
>5	55	24	51.547(39.235~63.858)				
肿瘤数目							
单发	165	61	66.206(59.972~72.440)	1.676	0.195	—	—
多发	18	9	56.273(34.084~78.462)				
血管侵犯							
无	119	48	67.921(60.861~74.981)	0.807	0.369	—	—
有	64	22	60.115(48.239~71.990)				
肿瘤包膜							
无	84	36	57.783(48.331~67.235)	3.552	0.059	—	—
有	99	34	71.555(63.798~79.312)				
肿瘤分化程度							
I+II	134	46	70.409(63.592~77.225)	7.265	0.007	0.021	1.812(1.094~3.001)
III+IV	49	24	50.296(37.768~62.824)				
BCLC分期							
0+A	39	16	70.861(59.645~82.077)	0.396	0.529	—	—
B+C	144	54	63.896(56.697~71.094)				

表 3 癌旁组织中 FGL1 蛋白表达和临床变量的 OS 单因素及多因素 Cox 回归模型

Table 3 Univariate and multivariate Cox regression analyses of OS for FGL1 expression and clinicopathological variables in peri-tumoral tissues

变量	单因素分析			多因素 Cox 回归分析			
	观察例数(n)	死亡例数(n)	生存时间[月, M(范围)]	χ^2	P	P	HR(95% CI)
FGL1							
低表达	105	42	70.624(63.693~77.554)	4.537	0.033	0.015	1.733(1.112~2.702)
高表达	78	41	56.552(47.508~65.597)				
性别							
女	31	16	56.950(42.662~71.238)	1.027	0.311	—	—
男	152	67	66.349(60.239~72.458)				
年龄(岁)							
≤51	93	39	64.103(56.265~71.941)	0.43	0.512	—	—
>51	90	44	64.397(56.433~72.361)				
HBsAg							
阴性	26	10	75.650(63.627~87.673)	1.18	0.277	—	—
阳性	157	73	62.982(56.758~69.205)				
ALT(U/L)							
≤74	168	74	65.072(59.132~71.013)	0.546	0.46	—	—
>74	15	9	60.800(43.252~78.349)				
甲胎蛋白(μg/mL)							
≤20	69	27	71.632(63.543~79.720)	3.082	0.079	—	—
>20	114	56	60.238(52.741~67.736)				
肝硬化							
无	29	11	70.510(56.952~84.067)	0.797	0.372	—	—
有	154	72	63.640(57.458~69.823)				
肿瘤大小(cm)							
≤5	128	51	70.088(63.753~76.424)	9.505	0.002	0.005	1.935(1.222~3.063)
>5	55	32	51.355(40.398~62.311)				
肿瘤数目							
单发	165	70	66.286(60.487~72.086)	8.67	0.003	0.021	2.050(1.115~3.768)
多发	18	13	45.193(27.159~63.226)				
血管侵犯							
无	119	46	73.128(66.992~79.264)	11.899	0.001	0.021	1.706(1.086~2.682)
有	64	37	48.497(38.147~58.846)				
肿瘤包膜							
无	84	44	57.231(48.538~65.924)	4.169	0.041	0.027	1.651(1.060~2.573)
有	99	39	71.036(63.970~78.101)				
肿瘤分化程度							
I+II	134	54	68.269(62.272~75.116)	7.594	0.006	0.215	1.36(0.836~2.212)
III+IV	49	29	52.901(41.807~63.996)				
BCLC 分期							
0+A	39	12	78.343(69.336~87.350)	5.638	0.018	0.557	1.232(0.614~2.47)
B+C	144	71	60.883(54.226~67.449)				

3 讨论

在正常人体中, 肝脏组织特异性表达高水平的 FGL1 分子, 胰腺组织表达相对较低水平的 FGL1 分子, 其他组织基本不表达^[16], 正常生理状态下

肝脏分泌 FGL1 蛋白参与肝脏的新陈代谢, 当肝脏细胞受到损害时, 其作为有丝分裂活性因子通过表达上调促进肝细胞增殖修复, 而近些年以来, 关于 FGL1 在 HCC 中的作用引起广泛关注, 但是其在 HCC 进展中的具体作用尚未明确^[17], 本研究发

现癌旁组织FGL1表达与肿瘤分化程度相关,提示其表达与肝癌进展有关。该结果与多项实体瘤研究一致,如在非小细胞肺癌微环境中,FGL1可通过PARP1/caspase3信号级联反应增强非小细胞肺癌化疗耐药性,同时驱动肿瘤细胞异常增殖^[18-20]。在消化道肿瘤临床研究中,FGL1过表达会加速肿瘤细胞有丝分裂,缩短患者OS,证实其可作为消化道肿瘤进展的生物标志物^[21-22]。值得注意的是,FGL1-LAG3作为新兴免疫检查点,通过双重机制参与肿瘤免疫逃逸^[12,23]:(1)与PD-1/PD-L1信号形成级联抑制网络,共同调控T细胞活化阈值;(2)通过维持免疫耐受微环境促进实体瘤侵袭转移,该现象在头颈鳞癌及非小细胞肺癌组织中呈现显著空间异质性^[24]。基于此分子互作机制,有研究者提出将FGL1-LAG3通路阻断剂与PD-L1抑制剂联用作为三阴性乳腺癌联合治疗新策略^[25]。综合现有证据表明,FGL1在恶性肿瘤的病理演进、转移播散及治疗抵抗等关键环节发挥重要生物学功能。本研究通过整合TCGA数据库与临床队列分析,揭示肝癌癌旁组织中FGL1的高表达与患者不良预后显著相关,其中癌旁组织FGL1高表达与肝癌患者DFS、OS缩短有关。通过进一步进行单因素和多因素Cox回归分析表明,癌旁组织FGL1蛋白高表达是肝癌患者生存预后的独立危险因素^[26]。其可能通过双重机制驱动肿瘤进展:一方面作为促有丝分裂因子直接刺激肝细胞异常增殖^[11],另一方面通过FGL1/LAG-3轴在肿瘤-宿主界面形成免疫抑制屏障,削弱局部抗肿瘤免疫应答^[27-28]。此外,FGL1还可通过激活PI3K/Akt等信号通路促进肝癌的侵袭转移,提示其在肿瘤边缘微环境中可能通过代谢-免疫交互作用加速恶性进展^[29]。

目前大部分研究聚焦于肝癌癌组织中FGL1表达,而本研究首次关注于肝癌癌旁组织FGL1表达特征,证实FGL1作为独立预后标志物的潜力。本研究是单中心回顾性队列研究,样本量较小($n=183$),可能影响结论普适性;FGL1调控免疫微环境的具体通路也尚未通过功能性实验进行验证(如类器官模型或基因编辑)。基于本研究,未来可联合多中心队列扩大样本量,分层分析不同病因(如乙型肝炎病毒HBV vs. 丙型肝炎病毒HCV)患者的FGL1表达差异;利用单细胞测序技术解析癌旁FGL1高表达区域的免疫细胞浸润特征(如调节性T细胞、耗竭性T细胞比例);构建肝细胞特

异性FGL1敲除小鼠模型,探究其对原位肝癌生长及转移的影响;开发FGL1中和抗体或LAG-3/FGL-1双抗,评估其与PD-1抑制剂联用的协同效应;探索血浆外泌体FGL1作为无创预后标志物的可行性^[30]。

本研究证实,FGL1在肝癌癌旁组织中的表达水平显著高于癌组织,且其高表达与患者的不良预后相关。这一发现提示,癌旁微环境中的FGL1并非简单的残留表达,其生物学功能可能发生了从“生理性肝因子”向“病理性免疫调节剂”的关键转变。这种角色转变可能源于FGL1分子本身在病理状态下发生了多层面的改变:首先,在分子层面,慢性炎症与纤维化的癌旁微环境可能诱导FGL1发生特定的翻译后修饰(如糖基化、磷酸化),从而改变其与受体LAG-3的亲合力或稳定性。其次,在功能层面,生理状态下由肝细胞分泌的FGL1可能参与正常的组织稳态维护;而在癌旁肝硬化背景下,异常高表达且可能被修饰的FGL1,通过持续、高浓度地激活LAG-3通路,在肿瘤周围构建了一个广泛而深入的免疫抑制场所。这种作用不仅削弱了免疫系统对癌前病变细胞的监视,也为肝癌的进展和早期播散创造了有利的微生态。因此,癌旁FGL1的高表达,本质上是肝脏慢性损伤背景下,一个关键免疫检查点配体功能改变。这解释了其作为独立不良预后标志物的原因,也提示未来针对FGL1/LAG-3轴的免疫治疗,应考虑同时靶向肿瘤细胞本身与癌旁病理肝细胞这两个来源,以更彻底地逆转免疫抑制微环境。

尽管本研究证实癌旁组织FGL1高表达与肝癌术后不良预后显著相关,但仍存在一定局限性。首先,本研究为单中心回顾性分析,样本量相对有限,可能影响结果的外推性;其次,未纳入独立外部验证队列,结论尚需在多中心人群中进一步验证;此外,本研究主要基于免疫组织化学和生存分析结果,缺乏功能性实验对FGL1在癌旁微环境中具体作用机制的直接证据。未来研究可通过多中心前瞻性队列验证其预后价值,并结合单细胞测序、空间转录组及体内外功能实验,系统解析FGL1在癌旁免疫微环境中的调控网络及其与LAG-3通路的协同作用。同时,探索血浆或外泌体来源FGL1作为无创预测标志物的可行性,有望推动其向临床转化。

总体而言,本研究从癌旁组织这一相对被忽

视的角度出发,揭示了FGL1在肝癌术后预后评估中的潜在价值,提示癌旁微环境并非单纯的“背景组织”,而可能在肿瘤进展与免疫逃逸过程中发挥关键作用。癌旁FGL1高表达作为独立危险因素,为进一步优化肝癌风险分层及探索FGL1/LAG-3轴的靶向干预策略提供了新的理论依据。

作者贡献声明:胡春艳负责数据统计分析、随访、文章撰写;孙豪庭负责随访、提供研究经费;刘晓佳负责技术支持;贾杰、王超群负责研究设计及论文审核。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024年版)[J]. 中国普通外科杂志, 2024, 33(4):475-530. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
Department of Medical Administration, National Health Commission of the People's Republic of China. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary liver cancer (2024 edition)[J]. China Journal of General Surgery, 2024, 33(4): 475-530. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.04.001.
- [2] Zeng MS, Ye HY, Guo L, et al. Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance imaging for focal liver lesions in Chinese patients: a multicenter, open-label, phase III study[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2013, 12(6): 607-616. doi: 10.1016/s1499-3872(13)60096-x.
- [3] 田芳铭, 刘鑫, 唐浩程, 等. 肝细胞癌中PD-L1表达与STAT3/PRKDC/MYC信号通路的关系研究[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(1):96-108. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240281.
Tian FM, Liu X, Tang HC, et al. Relationship between PD-L1 expression and the STAT3/PRKDC/MYC signaling pathway in hepatocellular carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(1):96-108. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240281.
- [4] 方兴保, 李月宏, 蔡艳. 肝细胞癌循环肿瘤细胞免疫逃逸机制与靶向干预研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7):1523-1531. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250040.
Fang XB, Li YH, Cai Y. Research progress on immune escape mechanism and targeted intervention of circulating tumor cells in hepatocellular carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1523-1531. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250040.
- [5] 李敏, 刘信, 袁丹丹, 等. 肝细胞癌的免疫治疗进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(8): 1618-1632. doi: 10.7659/j.issn. 1005-6947.250478.
- [6] 刘昂, 苏鑫, 李鉴, 等. 循环生物标记物在甲胎蛋白阴性肝细胞癌早期诊断中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(1):150-159. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240554.
Liu A, Su X, Li J, et al. Advances in circulating biomarkers for early diagnosis of alphafetoprotein-negative hepatocellular carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(1):150-159. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240554.
- [7] 王鹏, 李守川, 张旭, 等. 抑制JAK/STAT信号通路对肝癌细胞生物学行为的调控及机制[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(8): 1709-1717. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250206.
Wang P, Li SC, Zhang X, et al. Regulation of JAK/STAT pathway inhibition on the biological behavior of hepatocellular carcinoma cells and the mechanism[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(8):1709-1717. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250206.
- [8] 杜雪龙, 杨晓军. 靶向醛脱氢酶在肝细胞癌发生机制与治疗策略中的研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2025, 34(7):1532-1541. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240681.
Du XL, Yang XJ. Targeting aldehyde dehydrogenase in hepatocellular carcinoma: mechanistic insights and therapeutic advances[J]. China Journal of General Surgery, 2025, 34(7):1532-1541. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.240681.
- [9] Santagata S, Rea G, Castaldo D, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) tumor microenvironment is more suppressive than colorectal cancer liver metastasis (CRLM) tumor microenvironment[J]. Hepatol Int, 2024, 18(2): 568-581. doi: 10.1007/s12072-023-10537-6.
- [10] Mori K, Suzuki T, Miura K, et al. Involvement of LH3 and GLT25D1 for glucosyl-galactosyl-hydroxylation on non-collagen-like domain of FGL1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 560:93-98. doi:10.1016/j.bbrc.2021.04.128.
- [11] Liu XH, Qi LW, Alolga RN, et al. Implication of the hepatokine, fibrinogen-like protein 1 in liver diseases, metabolic disorders and cancer: The need to harness its full potential[J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(1):292-300. doi:10.7150/ijbs.66834.
- [12] Qian W, Zhao M, Wang R, et al. Fibrinogen-like protein 1 (FGL1): the next immune checkpoint target[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1):147. doi:10.1186/s13045-021-01161-8.
- [13] Wang J, Sanmamed MF, Datar I, et al. Fibrinogen-like protein 1 is a major immune inhibitory ligand of LAG-3[J]. Cell, 2019, 176(1/2): 334-347. doi:10.1016/j.cell.2018.11.010.
- [14] Sauer N, Szlasa W, Jonderko L, et al. LAG-3 as a potent target for novel anticancer therapies of a wide range of tumors[J]. Int J Mol

- Sci, 2022, 23(17):9958. doi:10.3390/ijms23179958.
- [15] 方大正, 吴红伟, 武伦, 等. 肝癌患者CD8⁺ CD28⁻ Foxp3⁺调节性T细胞的变化及意义[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(7):870-876. doi:10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.009.
- Fang DZ, Wu HW, Wu L, et al. Changes in CD8⁺ CD28⁻ Foxp3⁺ regulatory T cells in patients with hepatocellular carcinoma[J]. China Journal of General Surgery, 2017, 26(7): 870-876. doi: 10.3978/j.issn.1005-6947.2017.07.009.
- [16] 习丰佳. 肝细胞来源FGL1分子的免疫调节及在肝脏肿瘤进展中的作用[D]. 合肥: 中国科学技术大学, 2024. doi:10.27517/d.cnki.gzkju.2024.000637.
- Xi FJ. Immunoregulation of hepatocyte-derived FGL1 and its roles in liver tumor progression[D]. Hefei: University of Science and Technology of China, 2024. doi: 10.27517/d.cnki.gzkju.2024.000637.
- [17] 宁源佳, 韦花媚. 纤维蛋白原样蛋白1在肝细胞癌中的研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(24):187-190. doi:10.19347/j.cnki.2096-1413.202424047.
- Ning YJ, Wei HM. Research progress of fibrinogen-like protein 1 in hepatocellular carcinoma[J]. Clinical Research and Practice, 2024, 9(24):187-190. doi:10.19347/j.cnki.2096-1413.202424047.
- [18] 刘秋阁. IL-6调控FGL1表达介导非小细胞肺癌转移的机制研究[D]. 大连: 大连大学, 2021. doi: 10.27689/d.cnki.glddx.2021.000006.
- Liu QG. Mechanism of IL-6 regulating FGL1 expression and mediating metastasis of non-small cell lung cancer[D]. Dalian: Dalian University, 2021. doi:10.27689/d.cnki.glddx.2021.000006.
- [19] Zhang Y, Zhang K, Wen H, et al. FGL1 in plasma extracellular vesicles is correlated with clinical stage of lung adenocarcinoma and anti-PD-L1 response[J]. Clin Exp Immunol, 2024, 216(1):68-79. doi:10.1093/cei/uxad137.
- [20] Lehtiö J, Arslan T, Siavelis I, et al. Proteogenomics of non-small cell lung cancer reveals molecular subtypes associated with specific therapeutic targets and immune evasion mechanisms[J]. Nat Cancer, 2021, 2(11): 1224-1242. doi: 10.1038/s43018-021-00259-9.
- [21] 戚颖, 黄子祺, 别鸿宇, 等. 胃窦癌组织中LAG-3 FGL1 MHC-II的表达与预后的关系[J]. 中国肿瘤临床, 2024, 51(2):64-69. doi: 10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20231251.
- Qi Y, Huang ZQ, Bie HY, et al. Relationship of LAG-3, FGL1, and MHC-II expression with prognosis in gastric antral cancer[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2024, 51(2): 64-69. doi: 10.12354/j.issn.1000-8179.2024.20231251.
- [22] Chiu CF, Hsu MI, Yeh HY, et al. Eicosapentaenoic acid inhibits KRAS mutant pancreatic cancer cell growth by suppressing hepassocin expression and STAT3 phosphorylation[J]. Biomolecules, 2021, 11(3):370. doi:10.3390/biom11030370.
- [23] Shi AP, Tang XY, Xiong YL, et al. Immune checkpoint LAG3 and its ligand FGL1 in cancer[J]. Front Immunol, 2022, 12:785091. doi: 10.3389/fimmu.2021.785091.
- [24] Rimola J, Díaz-González Á, Darnell A, et al. Complete response under sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma: Relationship with dermatologic adverse events[J]. Hepatology, 2018, 67(2):612-622. doi:10.1002/hep.29515.
- [25] Du H, Yi Z, Wang L, et al. The co-expression characteristics of LAG3 and PD-1 on the T cells of patients with breast cancer reveal a new therapeutic strategy[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 78: 106113. doi:10.1016/j.intimp.2019.106113.
- [26] Cai X, Tang D, Chen J, et al. Evaluation of serum FGL1 as diagnostic markers for HBV-related hepatocellular carcinoma[J]. Lab Med, 2023, 54(3):270-281. doi:10.1093/labmed/lmac094.
- [27] Yang C, Qian Q, Zhao Y, et al. Fibrinogen-like protein 1 promotes liver-resident memory T-cell exhaustion in hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1112672. doi: 10.3389/fimmu.2023.1112672.
- [28] Xi F, Sun H, Peng H, et al. Hepatocyte-derived FGL1 accelerates liver metastasis and tumor growth by inhibiting CD8⁺ T and NK cells[J]. JCI Insight, 2024, 9(13): e173215. doi: 10.1172/jci.insight.173215.
- [29] Li JJ, Wang JH, Tian T, et al. The liver microenvironment orchestrates FGL1-mediated immune escape and progression of metastatic colorectal cancer[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 6690. doi:10.1038/s41467-023-42332-0.
- [30] Perisetti A, Goyal H, Yendala R, et al. Sarcopenia in hepatocellular carcinoma: Current knowledge and future directions[J]. World J Gastroenterol, 2022, 28(4):432-448. doi:10.3748/wjg.v28.i4.432.

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:胡春艳,孙豪庭,刘晓佳,等. 肝癌旁组织中FGL1的表达特征及其与预后的关系[J]. 中国普通外科杂志, 2026, 35(1): 114-123. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260010

Cite this article as: Hu CY, Sun HT, Liu XJ, et al. Expression characteristics of FGL1 in peritumoral tissues of hepatocellular carcinoma and its association with prognosis[J]. Chin J Gen Surg, 2026, 35(1):114-123. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.260010