

SPP1在T1期结直肠癌中的表达与淋巴结转移之间的关系

裴佳欣, 王世钰, 刘慧敏, 尹玉, 蔡永萍*

安徽医科大学第一附属医院病理科, 安徽 合肥

收稿日期: 2026年2月3日; 录用日期: 2026年2月26日; 发布日期: 2026年3月6日

摘要

目的: 探讨分泌性磷蛋白1 (Secreted Phosphoprotein 1, SPP1)在T1期结直肠癌中的表达与淋巴结转移之间的关系。方法: 在209例T1期结直肠癌和10例T2~T3期微乳头型结直肠癌石蜡包埋组织中通过免疫组织化学方法检测SPP1表达并分析其表达与淋巴结转移以及其他病理特征之间的关系。结果: 1、与高级别上皮内瘤变相比, SPP1在腺癌间质中的表达显著升高($P < 0.001$), 且在肿瘤浸润前沿的表达高于肿瘤中央($P < 0.001$)。2、肿瘤浸润前沿与肿瘤中央SPP1高表达与肿瘤出芽、低分化肿瘤细胞簇的分级呈正相关。3、与非特殊类型腺癌相比, 微乳头型腺癌中观察到SPP1的表达升高($P < 0.05$)。4、肿瘤浸润前沿与肿瘤中央SPP1高表达均与脉管侵犯呈正相关($P < 0.05$)。5、Logistic多因素回归分析结果显示, 肿瘤浸润前沿SPP1高表达和脉管侵犯均是发生淋巴结转移的独立预测因素($P < 0.05$)。结论: 肿瘤浸润前沿SPP1高表达是T1期结直肠癌发生淋巴结转移的独立预测因素, 提示可能用于识别具有淋巴结转移风险的T1期结直肠癌患者, 有助于指导临床治疗方案的选择。

关键词

T1期结直肠癌, SPP1, 淋巴结转移, 肿瘤出芽, 低分化肿瘤细胞簇, 微乳头型腺癌

The Relationship between SPP1 Expression and Lymph Node Metastasis in T1 Stage Colorectal Cancer

Jiaxin Pei, Shiyu Wang, Huimin Liu, Yu Yin, Yongping Cai*

Department of Pathology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

*通讯作者。

文章引用: 裴佳欣, 王世钰, 刘慧敏, 尹玉, 蔡永萍. SPP1 在 T1 期结直肠癌中的表达与淋巴结转移之间的关系[J]. 临床医学进展, 2026, 16(3): 1058-1068. DOI: 10.12677/acm.2026.163880

Abstract

Objective: To investigate the relationship between the expression of Secreted Phosphoprotein 1 (SPP1) and lymph node metastasis in T1 stage colorectal cancer. **Methods:** SPP1 expression was detected by immunohistochemistry in paraffin-embedded tissues from 209 cases of T1 stage colorectal cancer and 10 cases of T2~T3 stage micropapillary colorectal cancer. Its expression was analyzed for correlations with lymph node metastasis and other pathological features. **Results:** 1. Compared with high-grade intraepithelial neoplasia, SPP1 expression was significantly increased in the stroma of adenocarcinoma ($P < 0.001$) and was higher at the invasive tumor front than in the tumor center ($P < 0.001$). 2. High SPP1 expression at both the invasive front and the tumor center was positively correlated with the grading of tumor budding and poorly differentiated tumor cell clusters. 3. Elevated SPP1 expression was observed in micropapillary adenocarcinoma compared with non-special-type adenocarcinoma ($P < 0.05$). 4. High SPP1 expression at both the invasive front and the tumor center was positively correlated with lymphovascular invasion ($P < 0.05$). 5. Multivariate logistic regression analysis showed that high SPP1 expression at the invasive front and lymphovascular invasion were both independent predictors of lymph node metastasis ($P < 0.05$). **Conclusion:** High SPP1 expression at the invasive front is an independent predictor of lymph node metastasis in stage T1 colorectal cancer, suggesting its potential utility for identifying T1 colorectal cancer patients at risk of lymph node metastasis, thereby aiding in clinical treatment decision-making.

Keywords

T1 Stage Colorectal Cancer, SPP1, Lymph Node Metastasis, Tumor Budding, Poorly Differentiated Clusters, Micropapillary Adenocarcinoma

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

结直肠癌(Colorectal cancer, CRC)发病率在恶性肿瘤中位居第二位,且发病率呈上升趋势[1]。随着内镜技术的发展,内镜下黏膜剥离术治疗已成为T1期CRC患者的主要治疗手段[2]-[4],当存在中-高级别肿瘤出芽(Tumor budding, TB)、脉管侵犯(Lymphovascular invasion, LVI)等提示患者淋巴结转移(Lymph node metastasis, LNM)风险升高时,应当考虑追加外科手术[5]。然而,基于现有LNM风险病理因素的评估,行追加手术的病例中只有约10%存在LNM[6],因此,临床需要探寻新的生物标志物来辅助判断LNM的风险。

分泌性磷蛋白1 (Secreted phosphoprotein 1, SPP1)亦称为骨桥蛋白,是一种多功能糖蛋白,主要表达于肿瘤间质中[7],其通过抑制免疫微环境、增强肿瘤细胞迁移侵袭等促进肿瘤进展,在肺癌、胃癌、乳腺癌等多种肿瘤的发生和转移中起重要作用[8]-[11]。有研究发现,SPP1在进展期CRC间质中的高表达与不良预后相关[12],但SPP1在T1期CRC中的表达与LNM的关系目前尚不清楚。

因此,本研究通过检测SPP1在T1期CRC中的表达并分析其与LNM及其它病理特征的关系,期望帮助临床识别具有高LNM风险的T1期结直肠癌患者,从而指导临床治疗方案的选择。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

回顾性纳入 2019 年 1 月至 2024 年 7 月期间在安徽医科大学第一附属医院接受根治性 CRC 切除术的 209 例 T1 期 CRC 患者, 其中包含 4 例内镜下黏膜剥离术后追加根治手术的病例, 同时纳入 10 例 T2~T3 期的微乳头型 CRC。排除标准包括伴有炎症性肠病、遗传性结直肠癌家族史、合并其他恶性肿瘤或术前接受新辅助放化疗者。通过医院电子病历系统收集患者的临床资料, 包括年龄、性别、肿瘤大小和肿瘤部位。本研究经安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准(审批号: PJ 2025-07-70)。

2.2. 研究方法

1) 组织学评估: 经两位病理医师共同复阅组织学切片, 评估以下组织病理学特征: 高级别上皮内瘤变(High-grade intraepithelial neoplasia, HGIN)、TB、低分化肿瘤细胞簇(Poorly differentiated clusters, PDC)和微乳头型 CRC。(1) 根据第五版消化系统肿瘤 WHO 分类标准, HGIN 定义为腺体复杂拥挤、筛状结构形成, 细胞极向消失、假复层排列以及细胞核质比增高, 缺乏促结缔组织反应。(2) TB [13]定义为肿瘤浸润前沿的间质内小于 5 个肿瘤细胞的细胞簇。PDC [14]是指在肿瘤浸润前沿的间质中形成一群大于等于 5 个癌细胞的细胞簇, 没有腺体形成。TB、PDC 均于 10 倍物镜下确定浸润前沿中最密集区域, 计算 20 倍物镜(0.785 mm²)的视野中密集区域细胞簇的数量, 均分为低级别(0~4 个)、中级别(5~9 个)和高级别(≥10 个)。(3) 根据第五版消化系统肿瘤 WHO 分类标准, 微乳头状腺癌定义为肿瘤组织中 5%以上区域表现为微乳头结构, 且这些微乳头结构无纤维血管轴心, 癌细胞呈球状、簇状生长, 被裂隙围绕。

2) 免疫组织化学: 选取福尔马林固定石蜡包埋组织并 4 μm 厚连续切片, 将切片在 63℃下烘烤 2 小时, 经二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化、抗原修复(柠檬酸盐缓冲液, pH 6.0)高压法 10 min, 自然冷却后一抗 SPP1 (1:2000; Abcam 公司克隆号: ab214050)、CD68 (1:8000; Abcam 公司克隆号: ab213363) 4℃孵育过夜, 恢复室温后滴加过氧化物酶阻断剂 15 min, 二抗孵育 30 min, 然后 DAB 显色。苏木精复染、脱水、中性树胶封片。

3) SPP1 免疫组织化学的判读: 肿瘤间质细胞胞质及胞膜出现棕黄色染色即为 SPP1 阳性表达。肿瘤浸润前沿为肿瘤组织呈侵袭性生长的最前缘, 肿瘤中央区域指肿瘤内部远离浸润前沿的核心区域。对 HGIN、肿瘤浸润前沿和肿瘤中央的 SPP1 阳性细胞分别进行计数时, 首先于 10 倍镜下扫描全片识别各区域 SPP1 阳性细胞密集处, 随后在 40 倍镜下各区域分别选取 5 个 SPP1 高表达处进行阳性细胞计数, 并取平均值。以 SPP1 阳性细胞计数的中位值为界将病例分为高表达组和低表达组, 高于中位数为高表达, 低于中位数为低表达。

2.3. 统计学方法

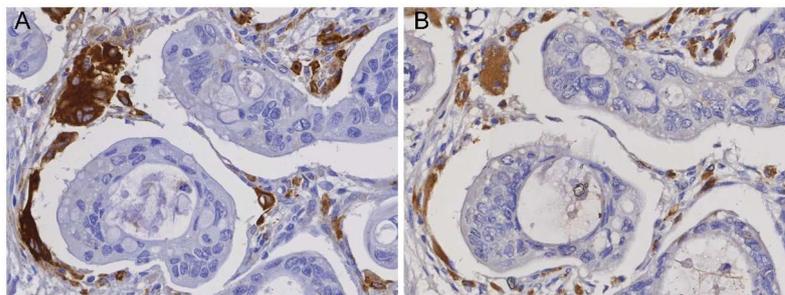
使用 GraphPad Prism 10.1.2 软件进行统计分析。计量资料采用平均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 符合正态分布者使用配对 *t* 检验, 不符合者使用 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料用 *n* (%)表示, 采用 χ^2 检验; Logistic 回归模型分析 T1 期 CRC 中影响 LNM 的因素; 相关性采用 Spearman 秩相关系数检验。以 *P* < 0.05 为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. SPP1 阳性表达细胞可能为巨噬细胞

通过连续切片检测 SPP1、CD68 的表达, 肿瘤间质细胞胞质及胞膜出现棕黄色染色为 SPP1 阳性表

达(图 1(A)), 肿瘤间质中的间质细胞胞质内出现棕黄色染色为 CD68 阳性表达(图 1(B)), CD68 通常表达于巨噬细胞, 可见 SPP1 表达细胞与 CD68 表达细胞在空间上具有一些重叠性, 推测 SPP1 阳性信号可能定位于巨噬细胞。

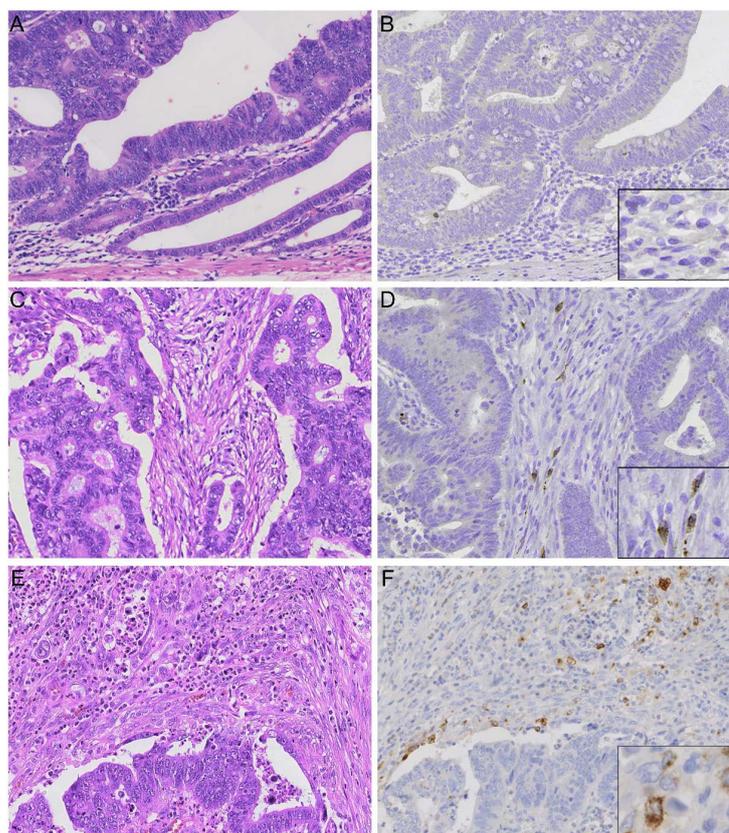


(A) SPP1 在肿瘤间质细胞中呈阳性表达; (B) CD68 在肿瘤间质中的巨噬细胞中呈阳性表达(×400)。

Figure 1. Expression of SPP1 and CD68 in tumor stromal cells

图 1. SPP1 与 CD68 在肿瘤间质细胞中的表达

3.2. CRC 间质中浸润前沿区域 SPP1 表达高于 HGIN 区域以及中央区域



(A) HE 染色显示 HGIN 区域缺乏促纤维结缔组织反应; (B) HGIN 区域间质内 SPP1 呈阴性表达; (C) HE 染色显示 CRC 肿瘤中央间质促纤维结缔组织反应; (D) CRC 肿瘤中央区域 SPP1 呈阳性表达; (E) HE 染色显示肿瘤浸润的最前沿; (F) 肿瘤浸润前沿间质内 SPP1 呈阳性表达; (×200), 右下角插图(×400)。

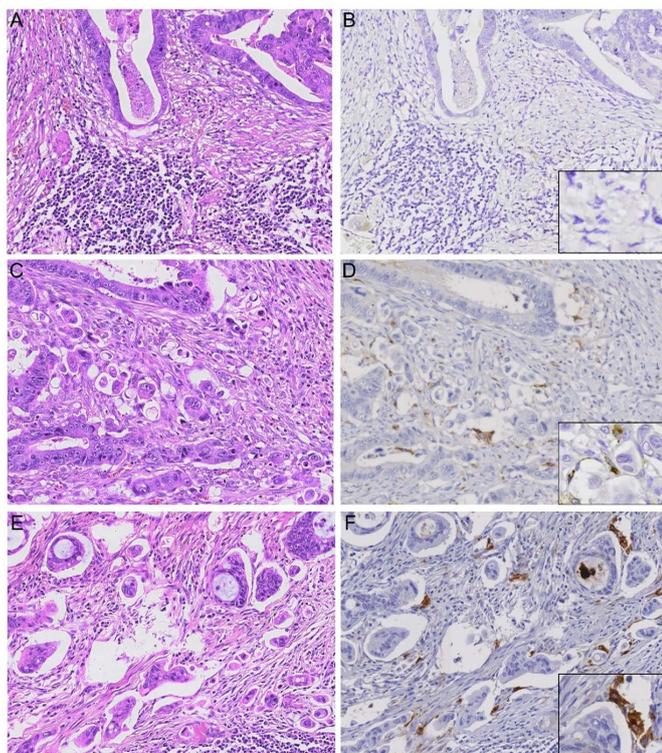
Figure 2. Expression of SPP1 in HGIN regions as well as in the central tumor and invasive front of CRC

图 2. SPP1 在 HGIN 区域以及 CRC 肿瘤中央、肿瘤浸润前沿的表达

在 209 例 T1 期 CRC 中, 103 例(49.3%)存在 HGIN。在 HGIN 区域, SPP1 表达呈阴性或极个别阳性(图 2(A)、图 2(B)); 在 CRC 区域中, SPP1 在肿瘤细胞中不表达, 主要表达于腺癌间质细胞(包括肿瘤中央、肿瘤前沿); SPP1 在 CRC 区域(8.43 ± 6.89)的表达水平高于 HGIN 区域(1.22 ± 1.12), 差异具有统计学意义($Z = -8.532, P < 0.001$)。与肿瘤中央区域相比(图 2(C)、图 2(D)), 肿瘤浸润前沿 SPP1 的表达(图 2(E)、图 2(F)) (9.41 ± 9.15)高于中央(6.22 ± 5.89), 差异具有统计学意义($Z = -5.671, P < 0.001$)。

3.3. SPP1 表达与 TB、PDC 分级呈正相关

在 209 例 T1 期 CRC 中, TB 分级为低级别有 159 例(76.07%), 中 - 高级别有 50 例(23.93%)。低级别 TB (图 3(A)、图 3(B))的 CRC 中 SPP1 的表达低于中 - 高级别 TB (图 3(C)、图 3(D))。在中 - 高级别 TB 中, 肿瘤浸润前沿和肿瘤中央 SPP1 高表达率均高于低表达率(19.62% vs 4.31%)、(16.75% vs 7.18%)。肿瘤浸润前沿($\gamma = 0.356, P < 0.001$)和肿瘤中央($\gamma = 0.216, P = 0.002$) SPP1 的表达均与 TB 分级呈正相关, 差异具有统计学意义($P < 0.001$) ($P = 0.002$) (表 1)。



(A) HE 染色显示肿瘤浸润前沿低级别 TB、PDC; (B) 低级别 TB、PDC 的 SPP1 呈低表达; (C) HE 染色显示高级别 TB, 肿瘤浸润前沿 ≥ 10 个由 5 个以下细胞组成的细胞簇; (D) 高级别 TB 区域 SPP1 呈高表达; (E) HE 染色显示高级别 PDC, 肿瘤浸润前沿 ≥ 10 个由 5 个及以上细胞组成的细胞簇; (F) 高级别 PDC 区域 SPP1 呈高表达; ($\times 200$), 右下角插图($\times 400$)。

Figure 3. Expression of SPP1 in CRC with varying grades of TB and PDC

图 3. SPP1 在不同级别 TB、PDC 的 CRC 中的表达

PDC 分级: 低级别 155 例(74.16%), 中级别 33 例(15.79%), 高级别 21 例(10.05%)。低级别 PDC (图 3(A)、图 3(B))的 CRC 中 SPP1 表达低于中、高级别 PDC (图 3(E)、图 3(F))。在中、高级别 PDC 中, 肿瘤浸润前沿和肿瘤中央 SPP1 高表达率均高于低表达率。肿瘤浸润前沿($\gamma = 0.306, P < 0.001$)和肿瘤中央($\gamma = 0.256, P < 0.001$) SPP1 的表达均与 PDC 的分级呈正相关。经多重比较(表 1), 无论是肿瘤浸润前沿还是

肿瘤中央,与低级别 PDC 相比,中、高级别 PDC 的 SPP1 表达差异均有统计学意义,而中级别与高级别 PDC 之间差异无统计学意义。

Table 1. Correlation between SPP1 expression and TB and PDC [n (%)]

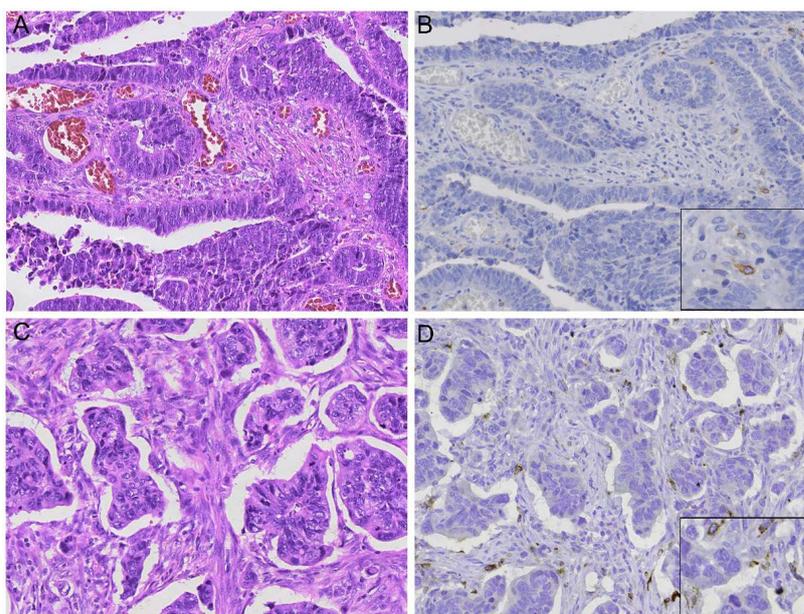
表 1. SPP1 的表达与 TB 及 PDC 之间的关系[n (%)]

	浸润前沿 SPP1 的表达				肿瘤中央 SPP1 的表达			
	低表达	高表达	χ^2 值	P 值	低表达	高表达	χ^2 值	P 值
TB								
低级别	95 (45.45)	64 (30.62)	26.520	<0.001	88 (42.10)	71 (33.97)	9.777	0.002
中 - 高级别	9 (4.31)	41 (19.62)			15 (7.18)	35 (16.75)		
PDC								
低级别	91 (43.54)	64 (30.62)	10.799	0.001 [#]	88 (42.11)	67 (32.06)	7.640	0.006 [#]
中级别	9 (4.31)	24 (11.48)	11.711	<0.001 [*]	10 (4.78)	23 (11.00)	8.065	0.005 [*]
高级别	4 (1.91)	17 (8.14)	0.475	0.491 ^{&}	5 (2.39)	16 (7.66)	0.270	0.604 ^{&}

注: PDC 多重比较采用 Bonferroni 法校正检验水准,校正后 $\alpha' = 0.017$, $P < \alpha'$ 为差异有统计学意义。# 中级别与低级别比较; *高级别与低级别比较; &高级别与中级别比较。

3.4. SPP1 在微乳头型腺癌区域的表达高于非特殊类型腺癌区域

在 10 例 T2~T3 期的微乳头型 CRC 中,非特殊类型腺癌区域(图 4(A)、图 4(B)) SPP1 的表达(12.90 ± 9.29)低于微乳头区域(26.21 ± 17.40) (图 4(C)、图 4(D)), SPP1 在微乳头区域和非微乳头区域的表达差异有统计学意义($t = 3.534$, $P = 0.006$)。



(A) HE 染色显示非特殊类型腺癌区域,腺管分化良好;(B) 非特殊类型腺癌区域间质内 SPP1 的表达;(C) HE 染色显示微乳头型腺癌区域,见球状、簇状癌细胞巢,无纤维血管轴心;(D) 微乳头型腺癌间质中 SPP1 的表达;(×200, 右下角插图(×400))。

Figure 4. Expression of SPP1 in not otherwise specified CRC regions and micropapillary CRC regions

图 4. SPP1 在非特殊类型 CRC 区域和微乳头型 CRC 区域中的表达

3.5. SPP1 表达与临床病理特征的关系

209 例 T1 期 CRC 病例的中位年龄为 61 岁；中位肿瘤大小为 2.0 cm。在 LVI 阳性组中，肿瘤浸润前沿和肿瘤中央 SPP1 高表达率均高于低表达率(10.53% vs 3.83%)、(10.05% vs 4.31%)。肿瘤浸润前沿和肿瘤中央 SPP1 表达均与 LVI 呈正相关($P < 0.05$)，差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。在不同性别、年龄段、大体形态、肿瘤大小、部位的分组中，SPP1 的表达差异均无统计学意义($P > 0.05$) (表 2)。

Table 2. Relationship between SPP1 Expression and Clinicopathological Features [n (%)]

表 2. SPP1 表达与临床病理特征的关系[n (%)]

临床病理参数	浸润前沿				肿瘤中央			
	低表达	高表达	χ^2 值/ γ	P 值	低表达	高表达	χ^2 值/ γ	P 值
性别								
男	65 (31.10)	53 (25.36)	3.073	0.080	65 (31.10)	53 (25.36)	3.651	0.056
女	39 (18.18)	52 (25.36)			38 (18.18)	53 (25.36)		
年龄								
<61	47 (22.49)	52 (24.88)	0.393	0.531	45 (21.53)	54 (25.84)	1.103	0.294
≥61	57 (27.27)	53 (25.36)			58 (27.75)	52 (24.88)		
形态								
息肉	76 (36.36)	64 (30.62)	3.473	0.062	67 (32.06)	73 (34.93)	0.345	0.557
非息肉	28 (13.40)	41 (19.62)			36 (17.22)	33 (15.79)		
大小								
≤2 cm	54 (25.84)	57 (27.27)	0.117	0.732	48 (22.97)	63 (30.14)	3.454	0.063
>2 cm	50 (23.92)	48 (22.97)			55 (26.32)	43 (20.57)		
部位								
结肠	35 (16.75)	35 (16.75)	0.002	0.961	28 (12.14)	42 (20.39)	3.628	0.057
直肠	69 (33.01)	70 (33.49)			75 (36.41)	64 (31.06)		
LVI								
阴性	96 (45.93)	83 (39.71)	7.473/0.189	<0.006*	94 (44.97)	85 (40.67)	5.211/0.158	0.022*
阳性	8 (3.83)	22 (10.53)			8 (4.31)	24 (10.05)		

注：*代表差异有统计学意义。

3.6. SPP1 的表达及其他临床病理特征与 LNM 之间的关系

在 209 例 T1 期 CRC 病例中，其中 22 例为 LNM 阳性。通过 Logistic 单因素回归分析，筛选出影响 LNM 的危险因素包括：LVI、TB、PDC、肿瘤浸润前沿和肿瘤中央 SPP1 的表达($P < 0.1$)，经 Logistic 多因素回归分析，肿瘤浸润前沿 SPP1 表达和 LVI 均是发生 LNM 的独立预测因素($P < 0.05$) (表 3)。

Table 3. Associations of SPP1 expression and other clinicopathological features with lymph node metastasis

表 3. SPP1 的表达及其他临床病理特征与 LNM 之间的关系

临床病理参数	单因素 logistic 回归分析		多因素 logistic 回归分析	
	OR (95%CI)	P 值	OR (95%CI)	P 值
年龄	1.090 (0.449~2.646)	0.849		

续表

性别	1.128 (0.460~2.768)	0.792		
形态	1.063 (0.412~2.741)	0.900		
大小	0.616 (0.247~1.537)	0.299		
部位	1.089 (0.422~2.807)	0.860		
LVI	11.267 (4.272~29.713)	<0.001*	8.595 (2.911~25.380)	<0.001*
TB	3.062 (1.234~7.601)	0.016*	1.160 (0.383~3.512)	0.793
PDC	1.800 (1.022~3.170)	0.042*	0.890 (0.438~1.809)	0.748
浸润前沿 SPP1 的表达	12.000 (2.722~52.809)	0.001*	7.169 (1.340~38.351)	0.021*
肿瘤中央 SPP1 的表达	5.062 (1.650~15.529)	0.005*	1.684 (0.449~6.317)	0.440

注：*代表差异有统计学意义

4. 讨论

CRC 发病率在恶性肿瘤中位居第二位，且发病率逐年提升[1]，目前，T1 期 CRC 的主要治疗方法为内镜下黏膜剥离术，当存在病理特征如 LVI、中 - 高级别 TB、黏膜下浸润深度 > 1000 μm 、低分化癌组织学类型等 LNM 风险因素时，则需追加根治性手术[5]，然而大部分行追加根治手术的病例中并不存在 LNM [6]，现有病理特征对 LNM 的预测能力有限，因此，需要寻找新的生物标志物更好预测具有高 LNM 风险的 T1 期 CRC 患者。

肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)是一个复杂且动态的环境，由免疫细胞、基质细胞、血管系统和细胞外基质组成[15]。肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)是 TME 中关键的免疫成分，SPP1 是一种高度磷酸化的糖蛋白，可通过调节肿瘤血管生成、抑制免疫微环境等机制促进多种肿瘤的恶性进展[16]-[18]，并且既往有文献报道，SPP1 主要表达于 TAMs [7]，在我们的研究中，通过连续切片可见 SPP1 表达细胞与 CD68 表达细胞在空间上具有一些重叠性，推测 SPP1 阳性信号可能定位于巨噬细胞。研究发现，通过阻断 SPP1-CD44 轴可恢复 T 细胞功能，逆转 T 细胞的耗竭，增强 PD-1 抑制剂疗效[19]。靶向 SPP1 + TAMs 的募集通路可重塑免疫微环境，如通过阻断 C3-C3AR1 轴抑制 THBS2 + 癌症相关成纤维细胞募集巨噬细胞，从而提升免疫检查点阻断剂的疗效[20]。这些研究提示靶向 SPP1 在临床治疗方面具有潜在应用价值。

肿瘤微环境中 SPP1 + TAMs 的分布具有空间特异性[21]。研究发现 SPP1 在腺癌间质的表达显著高于癌旁组织[22] [23]，这可能与癌症相关成纤维细胞有关，癌症相关成纤维细胞可以募集并极化 SPP1 + TAMs [20] [24]。也有研究报道，肿瘤细胞分泌 CSF-1、CCL2 等趋化因子，募集单核细胞并极化为 SPP1 + TAMs [25]。我们研究结果发现 SPP1 在 HGIN 区域多呈阴性表达，提示 CRC 前期病变 HGIN 区域内的肿瘤微环境可能缺乏 SPP1 的表达。此外，SPP1 + TAMs 在肿瘤内部的分布也具有空间特异性，肿瘤浸润前沿多于肿瘤中央[11] [26]，可能与肿瘤浸润前沿 SPP1 + TAMs 分泌 CXCL10 促进细胞骨架重排、分泌解整合素金属蛋白酶 17 促进侵袭有关[27] [28]。与此观点一致，我们的研究也观察到浸润前沿 SPP1 的表达高于肿瘤中央，且与 T1 期 CRC 的 LNM 呈正相关。

TB、PDC 是 T1 期 CRC 发生 LNM 的高危险因素[5] [29]。TB、PDC 分别是肿瘤浸润前沿小于或大于等于 5 个肿瘤细胞组成的细胞簇[13] [14]。TB 和 PDC 是上皮 - 间质转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)的不同表现形式[30]。研究发现 SPP1 通过与受体 CD44 和整合素结合，调节 ERK、JNK1 和 PI3K/Akt 等信号通路增强肿瘤细胞的 EMT 转化[8]，以此增强肿瘤细胞的迁移和侵袭浸润[31]。

Nakajima T 等[12]发现进展期 CRC 中 SPP1 高表达与 TB 分级高相关, 我们的研究也发现肿瘤浸润前沿 SPP1 的高表达与 TB 和 PDC 分级呈正相关。微乳头型 CRC 指肿瘤细胞呈球状、簇状生长, 且无纤维血管轴心, 形态学与 TB、PDC 是连续的谱系[30]。本研究进一步分析微乳头型 CRC 中 SPP1 表达是否增多, 结果发现 SPP1 在微乳头腺癌区域的表达明显高于非特殊类型腺癌区域。研究发现微乳头型 CRC 中 L1CAM、UPK2 等黏附分子表达异常, 可能通过促进 EMT 信号通路参与微乳头的形成[32]。以上研究提示肿瘤浸润前沿 SPP1 高表达可能通过 EMT 促进 TB、PDC 以及微乳头的形成, 从而增强肿瘤的侵袭和转移能力。

肿瘤微环境与肿瘤血管生成及 LNM 密切相关[33]。肿瘤微环境中的 SPP1 + TAMs 通过分泌 MMP9 蛋白来降解细胞外基质和基底膜, 为肿瘤细胞侵袭和转移开辟通道[27]。SPP1 + TAMs 通过表达 VEGFA, 促进血管生成, 并通过分泌 IL-1RN、FN1 等抑制免疫微环境[34], 从而促进肿瘤细胞的转移。在我们的研究中, 通过 Logistic 多因素回归分析发现肿瘤浸润前沿 SPP1 表达和 LVI 均可作为发生 LNM 的独立预测因素, 提示肿瘤浸润前沿 SPP1 高表达的 T1 期 CRC 患者可能具有高 LNM 风险。但本研究也存在一些局限性, 这是一项单中心的回顾性研究, 样本量有限, 可能存在选择偏倚。

综上所述, 本研究发现 SPP1 高表达与 T1 期 CRC 的 LNM 以及多个不良病理学特征相关, 提示 SPP1 的检测有助于识别具有高转移风险的患者, 更好指导临床治疗方案的选择。

参考文献

- [1] 国家卫生健康委员会医政司, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2023 版) [J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2023, 15(3): 177-206.
- [2] Ferlitsch, M., Hassan, C., Bisschops, R., Bhandari, P., Dinis-Ribeiro, M., Risio, M., *et al.* (2024) Colorectal Polypectomy and Endoscopic Mucosal Resection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline—Update 2024. *Endoscopy*, **56**, 516-545. <https://doi.org/10.1055/a-2304-3219>
- [3] Oka, S., Tanaka, S., Kajiwara, Y., Saito, S., Fukunaga, Y., Takamatsu, M., *et al.* (2024) Treatment Decision for Locally Resected T1 Colorectal Carcinoma-Verification of the Japanese Guideline Criteria for Additional Surgery Based on Long-Term Clinical Outcomes. *American Journal of Gastroenterology*, **119**, 2019-2027. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002715>
- [4] Ohata, K., Kobayashi, N., Sakai, E., Takeuchi, Y., Chino, A., Takamaru, H., *et al.* (2022) Long-Term Outcomes after Endoscopic Submucosal Dissection for Large Colorectal Epithelial Neoplasms: A Prospective, Multicenter, Cohort Trial from Japan. *Gastroenterology*, **163**, 1423-1434.e2. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.07.002>
- [5] 中国抗癌协会结直肠肿瘤整合康复专业委员会, 中国抗癌协会消化道息肉及癌前病变专业委员会, 中华医学会外科学分会结直肠外科学组, 等. 早期结直肠癌内镜切除术后追加手术中国专家共识(2025 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2025, 45(4): 361-369.
- [6] Ichimasa, K., Kudo, S., Miyachi, H., Kouyama, Y., Mochizuki, K., Takashina, Y., *et al.* (2022) Current Problems and Perspectives of Pathological Risk Factors for Lymph Node Metastasis in T1 Colorectal Cancer: Systematic Review. *Digestive Endoscopy*, **34**, 901-912. <https://doi.org/10.1111/den.14220>
- [7] Bill, R., Wirapati, P., Messemaker, M., Roh, W., Zitti, B., Duval, F., *et al.* (2023) CXCL9:SPP1 Macrophage Polarity Identifies a Network of Cellular Programs That Control Human Cancers. *Science*, **381**, 515-524. <https://doi.org/10.1126/science.ade2292>
- [8] Xie, Z., Zheng, G., Niu, L., Du, K., Li, R., Dan, H., *et al.* (2025) SPP1 Macrophages in Colorectal Cancer: Markers of Malignancy and Promising Therapeutic Targets. *Genes & Diseases*, **12**, Article ID: 101340. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2024.101340>
- [9] Giopanou, I., Lilis, I., Papaleonidopoulos, V., Agalioti, T., Kanellakis, N.I., Spiropoulou, N., *et al.* (2016) Tumor-Derived Osteopontin Isoforms Cooperate with TRP53 and CCL2 to Promote Lung Metastasis. *Oncology*, **6**, e1256528. <https://doi.org/10.1080/2162402x.2016.1256528>
- [10] Raja, U.M., Gopal, G., Shirley, S., Ramakrishnan, A.S. and Rajkumar, T. (2017) Immunohistochemical Expression and Localization of Cytokines/Chemokines/Growth Factors in Gastric Cancer. *Cytokine*, **89**, 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.08.032>
- [11] Du, F., Ju, J., Zheng, F., Gao, S. and Yuan, P. (2025) The Identification of Novel Prognostic and Predictive Biomarkers

- in Breast Cancer via the Elucidation of Tumor Ecotypes Using Ecotyper. *Cancer Innovation*, **4**, e70013. <https://doi.org/10.1002/cai2.70013>
- [12] Nakajima, T., Uehara, T., Iwaya, M., Matsuda, K., Wada, M., Nagaya, T., *et al.* (2022) Osteopontin Expression in the Invasive Front Stroma of Colorectal Adenocarcinoma Is Associated with Tumor Budding and Prognosis. *Pathology—Research and Practice*, **240**, Article ID: 154190. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.154190>
- [13] Lugli, A., Kirsch, R., Ajioka, Y., Bosman, F., Cathomas, G., Dawson, H., *et al.* (2017) Recommendations for Reporting Tumor Budding in Colorectal Cancer Based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology*, **30**, 1299-1311. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2017.46>
- [14] Ueno, H., Kajiwara, Y., Shimazaki, H., Shinto, E., Hashiguchi, Y., Nakanishi, K., *et al.* (2012) New Criteria for Histologic Grading of Colorectal Cancer. *American Journal of Surgical Pathology*, **36**, 193-201. <https://doi.org/10.1097/pas.0b013e318235edee>
- [15] Basak, U., Sarkar, T., Mukherjee, S., Chakraborty, S., Dutta, A., Dutta, S., *et al.* (2023) Tumor-Associated Macrophages: An Effective Player of the Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology*, **14**, Article 1295257. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1295257>
- [16] Pang, X., Gong, K., Zhang, X., Wu, S., Cui, Y. and Qian, B. (2019) Osteopontin as a Multifaceted Driver of Bone Metastasis and Drug Resistance. *Pharmacological Research*, **144**, 235-244. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.030>
- [17] Wu, Q., Li, L., Miao, C., Hasnat, M., Sun, L., Jiang, Z., *et al.* (2022) Osteopontin Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression through Inducing JAK2/STAT3/NOX1-Mediated ROS Production. *Cell Death & Disease*, **13**, Article No. 341. <https://doi.org/10.1038/s41419-022-04806-9>
- [18] Fukusada, S., Shimura, T., Natsume, M., Nishigaki, R., Okuda, Y., Iwasaki, H., *et al.* (2023) Osteopontin Secreted from Obese Adipocytes Enhances Angiogenesis and Promotes Progression of Pancreatic Ductal Adenocarcinoma in Obesity. *Cellular Oncology*, **47**, 229-244. <https://doi.org/10.1007/s13402-023-00865-y>
- [19] Hou, L., Jiang, M., Li, Y., Cheng, J., Liu, F., Han, X., *et al.* (2025) Targeting SPP1⁺ Macrophages via the SPP1-CD44 Axis Reveals a Key Mechanism of Immune Suppression and Tumor Progression in Ovarian Cancer. *International Immunopharmacology*, **160**, Article ID: 114906. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.114906>
- [20] Li, Y., Zheng, Y., Huang, J., Nie, R., Wu, Q., Zuo, Z., *et al.* (2024) Caf-macrophage Crosstalk in Tumour Microenvironments Governs the Response to Immune Checkpoint Blockade in Gastric Cancer Peritoneal Metastases. *Gut*, **74**, 350-363. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2024-333617>
- [21] Li, X., Lian, J. and Lu, H. (2025) The Role of SPP1⁺ TAMs in Cancer: Impact on Patient Prognosis and Future Therapeutic Targets. *International Journal of Cancer*, **157**, 1763-1771. <https://doi.org/10.1002/ijc.70018>
- [22] Xu, C., Sun, L., Jiang, C., Zhou, H., Gu, L., Liu, Y., *et al.* (2017) SPP1, Analyzed by Bioinformatics Methods, Promotes the Metastasis in Colorectal Cancer by Activating EMT Pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **91**, 1167-1177. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.05.056>
- [23] Turyova, E., Mikolajcik, P., Kalman, M., Loderer, D., Slezak, M., Skerenova, M., *et al.* (2025) SPP1 as a Potential Stage-Specific Marker of Colorectal Cancer. *Cancers*, **17**, Article 3200. <https://doi.org/10.3390/cancers17193200>
- [24] Qi, J., Sun, H., Zhang, Y., Wang, Z., Xun, Z., Li, Z., *et al.* (2022) Single-Cell and Spatial Analysis Reveal Interaction of FAP⁺ Fibroblasts and SPP1⁺ Macrophages in Colorectal Cancer. *Nature Communications*, **13**, Article No. 1742. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29366-6>
- [25] Mantovani, A., Sica, A., Sozzani, S., Allavena, P., Vecchi, A. and Locati, M. (2004) The Chemokine System in Diverse Forms of Macrophage Activation and Polarization. *Trends in Immunology*, **25**, 677-686. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.015>
- [26] Liu, Y., Xun, Z., Ma, K., Liang, S., Li, X., Zhou, S., *et al.* (2023) Identification of a Tumour Immune Barrier in the HCC Microenvironment That Determines the Efficacy of Immunotherapy. *Journal of Hepatology*, **78**, 770-782. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.01.011>
- [27] Ozato, Y., Kojima, Y., Kobayashi, Y., Hisamatsu, Y., Toshima, T., Yonemura, Y., *et al.* (2023) Spatial and Single-Cell Transcriptomics Decipher the Cellular Environment Containing HLA-G⁺ Cancer Cells and SPP1⁺ Macrophages in Colorectal Cancer. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 111929. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.111929>
- [28] Hirth, M., Gandla, J., Höper, C., Gaida, M.M., Agarwal, N., Simonetti, M., *et al.* (2020) CXCL10 and CCL21 Promote Migration of Pancreatic Cancer Cells toward Sensory Neurons and Neural Remodeling in Tumors in Mice, Associated with Pain in Patients. *Gastroenterology*, **159**, 665-681.e13. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.04.037>
- [29] Ji, X., Kang, M., Zhao, X., Li, X., Guo, Y., Xie, P., *et al.* (2022) Poorly Differentiated Cluster Grade—a Vital Predictor for Lymph Node Metastasis and Oncological Outcomes in Patients with T1 Colorectal Cancer: A Retrospective Study. *BMC Gastroenterology*, **22**, Article No. 409. <https://doi.org/10.1186/s12876-022-02492-7>
- [30] Pavlič, A., Boštjančič, E., Kavalar, R., Ilijevec, B., Bonin, S., Zanconati, F., *et al.* (2022) Tumour Budding and Poorly Differentiated Clusters in Colon Cancer—Different Manifestations of Partial Epithelial-Mesenchymal Transition. *The*

- Journal of Pathology*, **258**, 278-288. <https://doi.org/10.1002/path.5998>
- [31] Zlobec, I. and Lugli, A. (2018) Tumour Budding in Colorectal Cancer: Molecular Rationale for Clinical Translation. *Nature Reviews Cancer*, **18**, 203-204. <https://doi.org/10.1038/nrc.2018.1>
- [32] Äijälä, V.K., Härkönen, J., Mantere, T., Elomaa, H., Sirniö, P., Pohjanen, V., *et al.* (2025) Comprehensive Characterization of Micropapillary Colorectal Adenocarcinoma. *The Journal of Pathology*, **265**, 408-421. <https://doi.org/10.1002/path.6392>
- [33] Mazzone, M. and Bergers, G. (2019) Regulation of Blood and Lymphatic Vessels by Immune Cells in Tumors and Metastasis. *Annual Review of Physiology*, **81**, 535-560. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114721>
- [34] Liu, Y., Zhang, Q., Xing, B., Luo, N., Gao, R., Yu, K., *et al.* (2022) Immune Phenotypic Linkage between Colorectal Cancer and Liver Metastasis. *Cancer Cell*, **40**, 424-437.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2022.02.013>