

MFAP2在头颈部肿瘤中的研究进展

任霖¹, 孙娟², 崔晓波^{2*}

¹内蒙古医科大学第一临床医学院, 内蒙古 呼和浩特

²内蒙古医科大学附属医院耳鼻咽喉头颈外科, 内蒙古 呼和浩特

收稿日期: 2025年3月1日; 录用日期: 2025年3月25日; 发布日期: 2025年4月1日

摘要

近年来, 由于头颈部肿瘤患者的平均5年生存率较低, 患者的生活品质受到了极大的影响。本文概述了微纤丝相关蛋白2(MFAP2)在头颈部肿瘤中的研究进展。MFAP2作为细胞外基质的重要组成部分, 与头颈部肿瘤的发生发展及预后密切相关。近年来的研究表明, MFAP2在多种头颈部肿瘤比如鳞状细胞癌和甲状腺癌中明显过表达, 并与肿瘤的临床病理特征如TNM分期、肿瘤大小及淋巴结转移相关。MFAP2不仅有望作为早期诊断的生物标志物, 还可能成为靶向治疗的新靶点。目前, 现有的研究已揭示了MFAP2生物学功能方面的重要性, 但其发挥的具体的分子机制还未明确。未来的研究应重点聚焦在MFAP2的作用机制, 以及其在临床应用中的潜力, 以期头颈部肿瘤的早期诊断和治疗提供新的思路。

关键词

MFAP2, 微纤丝关联蛋白2, 头颈部肿瘤, 生物标志物, 靶向治疗

Research Progress of MFAP2 in Head and Neck Tumors

Lin Ren¹, Juan Sun², Xiaobo Cui^{2*}

¹First Clinical Medical College, Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot Inner Mongolia

Received: Mar. 1st, 2025; accepted: Mar. 25th, 2025; published: Apr. 1st, 2025

Abstract

In recent years, the average 5-year survival rate of patients with head and neck tumors has remained

*通讯作者。

文章引用: 任霖, 孙娟, 崔晓波. MFAP2 在头颈部肿瘤中的研究进展[J]. 临床个性化医学, 2025, 4(2): 523-528.

DOI: 10.12677/jcpm.2025.42210

relatively low, significantly impacting their quality of life. This article summarizes the research progress on microfibril-associated protein 2 (MFAP2) in head and neck tumors. As a crucial component of the extracellular matrix, MFAP2 is closely associated with the development, progression, and prognosis of head and neck tumors. Recent studies have shown that MFAP2 is significantly overexpressed in various head and neck tumors, such as squamous cell carcinoma and thyroid cancer, and is correlated with clinicopathological features such as TNM staging, tumor size, and lymph node metastasis. MFAP2 not only holds potential as a biomarker for early diagnosis but may also serve as a novel target for targeted therapy. While current research has highlighted the importance of MFAP2 in biological functions, its precise molecular mechanisms remain unclear. Future studies should focus on elucidating the mechanisms of MFAP2 and exploring its potential in clinical applications, aiming to provide new insights for the early diagnosis and treatment of head and neck tumors.

Keywords

MFAP2, Microfibril-Associated Protein 2, Head and Neck Tumors, Biomarker, Targeted Therapy

Copyright © 2025 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

头颈部肿瘤是人类最常见的一大类恶性肿瘤,其中大部分属于鳞状细胞癌,即头颈鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)。据调查,HNSCC 的平均 5 年生存率是侵袭性癌症中最低之一,近年来并没有改善。而且,由于头颈部肿瘤发病部位比较特殊,患者的生活质量受到极大影响。在临床上,由于头颈部肿瘤发病特征不明显,因此患者在就诊或确诊时往往已处于晚期。而目前临床上对该部位肿瘤的诊断很大程度仍依赖于影像学,例如行 CT、MRI 等检查,因而针对头颈部肿瘤标志物的探索,对于深入分析头颈部肿瘤的致病机制,及对预后判断有很大的实际应用价值。

目前,头颈部肿瘤治疗困难重重,主要体现在早诊断、早治疗上,虽然手术及放化疗可以改善生存率,但是局部复发和远处转移的事件仍发生较多[1]。靶向性核素治疗在治疗头颈部肿瘤上有靶向性强、高有效性等优点,但仍具有一定的细胞毒性[2]。目前已知的头颈部肿瘤标志物在敏感性或特异性方面表现较弱,还不能准确可靠地作为 HNSCC 转移进展的指标,从而作为更具侵袭性的肿瘤行为的指标。而分子标记物有望提供新的有效的生物治疗靶点及策略。因此开发新的针对头颈部肿瘤的特异性肿瘤标志物对于提高 HNSCC 的诊断、治疗及预后具有重大意义。

近年,微纤丝关联蛋白 2 (MFAP2)一直是头颈部肿瘤的研究热点。它是一种与细胞外基质相关的蛋白,并在多种肿瘤的发生和发展中都发挥着重要的作用。研究表明,MFAP2 在头颈部肿瘤组织中显著异常高表达,并与肿瘤的临床病理特征相关,这指明 MFAP2 有可能作为头颈部肿瘤潜在的生物标志物和治疗靶点。

MFAP2,微纤丝关联蛋白 2 (microfibril-associated protein 2, MFAP2),也称为微原纤维相关糖蛋白 1 (MAGP-1),是一种在细胞外基质中被发现的蛋白,隶属于微纤维相关蛋白家族。该蛋白主要通过与其他细胞外基质中的其他成分相互作用,从而影响细胞的黏附、迁移和增殖等生物学过程。

1.1. MFAP2 在多种头颈部肿瘤中均高表达

多项研究证明,MFAP2 在多种头颈部肿瘤中均为高表达,尤其在口腔癌和喉癌等不同类型的肿瘤中。

比较著名的有肖红梅等人做的实验,通过对 520 例头颈部肿瘤组织的分析,得出相较于正常组织, MFAP2 在头颈部肿瘤组织中的表达水平显著上调的结论。而且,特别值得注意的是,其中,在早期肿瘤患者(如 I 期和 II 期)中也存在此种情况,这充分说明了 MFAP2 在头颈部肿瘤发生和发展中发挥重要作用的可能[3]。此外,在一项关于 MFAP2 在口腔鳞状细胞癌中作用的研究中,结果也显示 MFAP2 在该类肿瘤中显著高表达,支持其作为潜在生物标志物在头颈部肿瘤的早期诊断和预后评估中的应用[4]。

1.2. MFAP2 表达差异与临床病理特征相关

实际上,研究除了发现 MFAP2 在头颈肿瘤组织中高表达,还发现其在不同类型头颈部肿瘤中的表达差异可能与肿瘤的生物学术特性和临床表现相关,具体表现在与肿瘤的 TNM 分期、肿瘤大小及淋巴结转移等临床病理特征的相关性上[3]。尤其是在淋巴结未转移的患者中,即在早期肿瘤患者中, MFAP2 仍显示显著高表达,提示其可能在肿瘤的早期发展中起重要作用[3] [5]。换言之, MFAP2 在头颈部肿瘤中的表达升高与肿瘤的侵袭性和淋巴结转移等特征息息相关。这可作为 MFAP2 早期诊断的理论依据,也可理解为 MFAP2 在肿瘤生物学中的作用提供新方向[3] [6] [7]。另一方面,魏治丽和张斌的实验也指出,肿瘤的组织分化程度、浸润深度等临床病理特征与 MFAP2 的表达水平相关,这进一步支持了 MFAP2 作为潜在预后指标的可能性,也预示着 MFAP2 的高表达可能与患者的不良预后相关[8]-[10]。而且,一项通过调控 MFAP2 进行的实验发现, MFAP2 下调能够显著抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,提示 MFAP2 在肿瘤的转移和侵袭过程中可能扮演重要角色[9] [11]。总的来说,这些研究结果共同表明, MFAP2 不仅是一个重要的生物标志物,而且有望为头颈部肿瘤的治疗、预后提供新的思路。

1.3. MFAP2 高表达与患者预后不良相关

微纤维相关蛋白 2 (MFAP2)在多种肿瘤中的高表达已被证实与患者预后不良相关,尤其是在头颈部肿瘤中。有研究显示, MFAP2 的高表达与患者生存率显著负相关。例如,据一项对结直肠癌(CRC)组织的实验分析报道,在其研究的 65 例 CRC 患者中, MFAP2 高表达的阳性率达到 60%,并与肿瘤的分化程度、浸润深度及淋巴结转移等临床特征显著相关,进一步分析显示其高表达是影响 CRC 患者预后的独立因素[9]。类似的结果在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)中也得到了支持,提示 MFAP2 可能作为生物标志物用于评估患者预后[10] [11]。总之, MFAP2 的高表达不仅是头颈部肿瘤患者预后不良的重要指标,还可能成为其潜在的治疗靶点。

2. MFAP2 的分子机制

尽管已有研究表明 MFAP2 与头颈部肿瘤的关系,但其具体的分子机制仍需进一步研究、探讨。我们收集了目前可供参考的 MFAP2 在不同肿瘤中的作用机制。有研究认为, MFAP2 是通过参与调控细胞外基质的重塑及肿瘤相关信号通路,从而影响肿瘤的生长和转移[10]。也有研究表明,在 HNSCC 的肿瘤微环境中, MFAP2 等细胞外基质成分可通过“劫持”免疫细胞从而成功躲过机体免疫系统的识别及清除,进而促进肿瘤细胞的免疫逃逸和耐药性[12],这提示 MFAP2 可能与肿瘤的侵袭性和转移性有关。此外, MFAP2 还可能通过调节信号通路和转录因子的活性影响肿瘤细胞的生物学特性。例如,张劲男等人的研究表明, Runt 相关转录因子 1 高表达时会激活 MFAP2 高表达,从而增加 VEGFA 的表达,间接调控 Notch 信号通路,促进甲状腺癌的血管生成,影响肿瘤细胞的生物学行为[10]。朱响等发现,在肝细胞肝癌(HCC)中, MFAP2 的表达可能受转录因子和 DNA 甲基化修饰的影响,与多种信号通路(如 TP53)的激活有关,可能为其在 HCC 中的作用提供理论基础[13]。在骨肉瘤细胞系中,姜山等人证实, MFAP2 表达水平与肿瘤细胞的上皮-间质转化(EMT)过程密切相关,而 EMT 是肿瘤细胞获得侵袭性和转移能力的重要机制[14]。这提示 MFAP2 可通过促进肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭,参与了肿瘤的发生和发展。而实验中

MFAP2 的下调导致细胞增殖、迁移及侵袭能力等显著降低,则提示其在肿瘤进展中的关键作用[4] [14]。此外,在卵巢癌组织中,Zhao 等人也发现 MFAP2 表达水平显著提升,并揭示了 MFAP2 通过激活 FOXM1/ β -catenin 信号通路促进卵巢癌进展的新机制[15]。由此可知,MFAP2 不仅在肿瘤的生物学功能中扮演重要角色,也将是深入理解头颈部肿瘤机制的关键因素。鉴于 MFAP2 在肿瘤细胞的生物学功能方面表现出的多重作用,因此,深入研究 MFAP2 在头颈部肿瘤中的功能及其作用机制,有望为诊断和治疗头颈肿瘤提供新视角。

综上所述,笔者发现以下两点。首先,MFAP2 在不同研究中的表达水平一致性较正常组织高。比如肖红梅等人分析 520 例头颈部肿瘤组织发现,MFAP2 的表达在肿瘤组织中显著上调,尤其是在 I 期和 II 期患者中更为突出[3]。张劲男等人在探究甲状腺癌的研究中也发现 MFAP2 的表达显著高于正常组织[10]。其次,MFAP2 在不同肿瘤类型中的生物学功能可能存在差异。比如,在头颈部肿瘤中,MFAP2 的上调可能与肿瘤微环境的改变和淋巴结转移密切相关,而在结直肠癌中则可能涉及肿瘤细胞的增殖和转移机制[3] [9]。赵俊杰与徐莹提到,靶向性核素治疗这种新兴治疗手段,可能为头颈部肿瘤的治疗提供新的思路,这强调了 MFAP2 在不同肿瘤中的作用机制可能不同[2]。这种功能上的多样性可能是导致不同肿瘤类型中 MFAP2 表达与临床特征相关性差异的原因之一。因而,未来的研究需要进一步探讨 MFAP2 在不同类型头颈部肿瘤中的作用机制差异,以便更好地理解其在肿瘤发生与发展中的具体作用。

近些年,随着关于 MFAP2 在头颈部肿瘤中的研究逐渐增多,笔者在进行阅读总结时发现了两点不足之处。首先,多数研究在样本量和选择上存在一定的不足,影响了结果的代表性和普遍性。例如,顾占国等在分析 113 例分化型甲状腺癌(DTC)患者的研究中得出 MFAP2 表达与预后相关的结论,但样本量较小,可能在更大的群体中不一定仍能得到验证[16]。同样,谭婉燕等在研究结直肠癌(CRC)时,样本数量仅为 65 例,这样的样本量得出的结论可能不具有广泛适应性,尤其是在不同类型肿瘤的比较上[9]。这一点,李树玲也曾强调,因为头颈部肿瘤的治疗复杂,所以在不同肿瘤类型中的样本选择和研究方法需更为细致,以提高研究结果的可靠性和代表性[5]。其次,研究设计上也存在局限性。比如 2023 年石光煜等研究时,重心主要集中在超声造影参数与 MFAP2 之间的相关性上,虽然提供了一些影像学依据,但未能深入探讨 MFAP2 的具体作用机制和功能[17]。缺乏对机制的研究使得 MFAP2 在肿瘤发生发展过程中的角色不明确,这限制了其作为生物标志物的应用潜力。

微纤维相关蛋白 2 (MFAP2)作为一种重要的细胞外基质蛋白,近年来在肿瘤研究中日益显示出其潜在的生物标志物和治疗靶点的价值。例如,研究表明 MFAP2 在多种恶性肿瘤中的表达水平显著升高,尤其是在头颈部鳞状细胞癌(HNSCC)和甲状腺癌中,这提示 MFAP2 可能与肿瘤的发生、发展及预后密切相关。此外,MFAP2 与肿瘤微环境的相互作用可能影响肿瘤的生物学特性。石光煜等(2023 年)在研究分化型甲状腺癌(DTC)时发现,MFAP2 的表达水平与超声造影参数显著相关,这为 MFAP2 在临床预后评估中的应用提供了新的视角[17]。同时,MFAP2 在胃癌中的研究同样显示其作为预后标志物的潜力,进一步强调了其在不同类型肿瘤中的重要性[18]。刘华联等指出,HNSCC 是一种异质性恶性肿瘤,超过 60% 的患者在确诊时已处于晚期或转移阶段,肿瘤免疫治疗是治疗 HNSCC 的重要手段之一,MFAP2 的表达与免疫微环境密切相关,这为 MFAP2 在 HNSCC 中的潜在应用提供了新视角[12]。

未来的研究方向可能包括以下两个方面:

1) 分子机制探索:深入研究 MFAP2 在肿瘤细胞生物学中的具体作用机制,尤其是其在细胞增殖、迁移、侵袭和血管生成中的角色。近期研究表明,MFAP2 通过与 Notch 信号通路的相互作用促进甲状腺癌细胞的活性和血管生成,这为 MFAP2 作为治疗靶点的开发提供了基础[10]。

2) 临床应用开发:鉴于 MFAP2 在肿瘤中的高表达和其与预后的相关性,未来可以开发基于 MFAP2 的诊断和治疗策略,例如将 MFAP2 作为靶向药物的开发,或结合现有的免疫治疗和靶向治疗策略,提高

HNSCC 患者的治疗效果。

MFAP2 在头颈部肿瘤研究中的未来发展趋势表明,其不仅具有作为生物标志物的潜力,还有望成为新的治疗靶点。随着研究的深入, MFAP2 的临床应用前景将愈加明朗,可能对头颈部肿瘤患者的管理和治疗产生积极影响[2] [13] [19]。

总的来说, MFAP2 在头颈部肿瘤研究中的重要性日益凸显,其在早期诊断、预后评估及靶向治疗中的潜在应用前景值得进一步探索。随着分子生物学和生物治疗技术的不断进步, MFAP2 的研究不仅为头颈部肿瘤的治疗提供了新方向,也为其他类型肿瘤的研究提供了参考[5] [19]。MFAP2 作为一种关键的细胞外基质蛋白,在肿瘤的发生与发展中扮演着重要角色。未来的研究可进一步探索 MFAP2 的具体机制及其作为潜在生物标志物的价值。通过深入研究 MFAP2 在肿瘤微环境中的作用,揭示其在肿瘤进展中的重要性,丰富现有的知识体系,为未来的诊断和治疗策略和预后等提供新方向,以期制定更为科学合理的治疗方案提供理论支持,为临床实践提供更有效的指导。

基金项目

1) (NJZZ22621)2022 年自治区高等学校科学技术研究项目自然科学重点项目。2) (YKD2022MS043) 内蒙古医科大学校级面上项目。

参考文献

- [1] 刘均, 唐兴华, 赵宇. 头颈部癌的分子靶向治疗进展[J]. 华西医学, 2013, 28(6): 955-958.
- [2] 赵俊杰, 徐莹. 头颈部肿瘤靶向性核素治疗进展[J]. 中国现代药物应用, 2011, 5(5): 231-232.
- [3] 肖红梅. MFAP2 在头颈部肿瘤中高表达的临床意义[J]. 广东医学, 2020, 41(1): 56-60.
- [4] 王博. MFAP2 在口腔鳞状细胞癌中的作用及其机制研究[D]: [硕士学位论文]. 遵义: 遵义医科大学, 2023.
- [5] 李树玲. 头颈部癌综合治疗进展[J]. 中国肿瘤临床, 2004(3): 49-52.
- [6] 王涛. 头颈部恶性肿瘤综合治疗进展[C]//湖北省抗癌协会, 湖北省肿瘤学会. 2004 年度国内外重要肿瘤学术会议报告资料论文集. 2005: 107-112.
- [7] 周长波, 吕春雷. 头颈部肿瘤综合治疗的新进展[J]. 实用医药杂志, 2011, 28(10): 933-936.
- [8] 魏治丽, 张斌. 头颈部肿瘤介入治疗的进展[J]. 口腔医学研究, 2012, 28(8): 838-839+842.
- [9] 谭婉燕, 李凝旭. 微纤维相关蛋白 2 在结直肠癌中的表达及其对病人预后的影响[J]. 临床外科杂志, 2020, 28(3): 258-262.
- [10] 张劲男, 刘邦卿, 李军, 等. 转录因子 RUNX1 上调 MFAP2 调控 Notch 信号通路促进甲状腺癌血管生成[J]. 西部医学, 2024, 36(6): 838-845.
- [11] 宿伟鹏, 赵化荣. 头颈部肿瘤治疗进展[J]. 新疆医科大学学报, 2013, 36(2): 259-265.
- [12] 刘华联. 头颈部鳞状细胞癌的肿瘤微环境及免疫治疗研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(7): 671-680.
- [13] 朱响. 基于生物信息学分析验证 MFAP2 基因在肝细胞肝癌中的表达及功能的实验研究[D]: [博士学位论文]. 南京: 南京医科大学, 2022.
- [14] 姜山. MFAP2 通过激活 Notch1 通路促进骨肉瘤细胞上皮-间充质转化[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2024.
- [15] Zhao, L., Sun, W., Zhang, P., Gao, W., Fang, C. and Zheng, A. (2022) MFAP2 Aggravates Tumor Progression through Activating FOXM1/ β -Catenin-Mediated Glycolysis in Ovarian Cancer. *The Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, **38**, 772-780. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12546>
- [16] 顾占国, 李军, 梁金屏, 等. CXCR4 MFAP2 KLF4 在分化型甲状腺癌中的表达及对预后的预测价值研究[J]. 河北医学, 2024, 30(3): 423-428.
- [17] 石光煜, 张雪松, 赵丽娜, 等. 分化型甲状腺癌超声造影参数与 SRPX2、HSP70 和 MFAP2 的相关性研究[J]. 放射学实践, 2022, 37(8): 1042-1047.
- [18] Sun, T., Wang, D., Ping, Y., Sang, Y., Dai, Y., Wang, Y., et al. (2019) Integrated Profiling Identifies SLC5A6 and

MFAP2 as Novel Diagnostic and Prognostic Biomarkers in Gastric Cancer Patients. *International Journal of Oncology*, **56**, 460-469. <https://doi.org/10.3892/ijo.2019.4944>

- [19] 林嘉盈, 李晓艳. 头颈部肿瘤生物治疗的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(19): 3726-3728.