

肿瘤的实验室检测专题 · 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.22.003

血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平与早期声门型喉癌 CO₂ 激光显微手术治疗局部复发的关系*甄全胜¹, 王立娟^{2△}, 刘冬梅³

1. 河北省保定市第一中心医院耳鼻咽喉科, 河北保定 071000; 2. 河北省保定市第二医院耳鼻咽喉科, 河北保定 071000; 3. 河北省保定市第一中心医院总院门诊部, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨血清可溶性程序性死亡配体 1(sPD-L1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、垂体肿瘤转化基因 1(PTTG1)水平与早期声门型喉癌(EGC)CO₂ 激光显微手术治疗局部复发的关系。方法 选取 2021 年 3 月至 2023 年 5 月在保定市第一中心医院接受 CO₂ 激光显微手术治疗的 127 例 EGC 患者作为 EGC 组, 根据患者治疗后是否发生局部复发分为未复发组和复发组, 另选择同期在保定市第一中心医院诊治的喉良性病变患者 85 例作为良性病变组, 选择同期在保定市第一中心医院体检的健康志愿者 85 例作为对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测各组血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平; 采用多因素 Logistic 回归分析影响 EGC 术后局部复发的因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 对 EGC 术后局部复发的预测价值。结果 EGC 组血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平均高于对照组和良性病变组($P < 0.05$); 良性病变组血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平均高于对照组($P < 0.05$)。EGC 患者治疗后发生局部复发 31 例(复发组), 未复发 96 例(未复发组)。复发组血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平均高于未复发组($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平升高均是 EGC 术后局部复发的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 单项及 3 项联合预测 EGC 术后局部复发的 AUC 分别为 0.846、0.821、0.813、0.945, 3 项联合预测的 AUC 大于 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 单项预测的 AUC($Z = 2.649, 2.554, 2.634$, 均 $P < 0.05$)。结论 血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平在 EGC 患者中上调, 与 EGC 的发生及术后复发相关, 3 项联合对 EGC 术后局部复发有较高的预测价值。

关键词:早期声门型喉癌; CO₂ 激光显微手术; 可溶性程序性死亡配体 1; 缺氧诱导因子-1 α ; 垂体肿瘤转化基因 1; 复发

中图法分类号:R739.65;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)22-3039-06

Relationship between serum sPD-L1, HIF-1 α and PTTG1 levels with local recurrence after CO₂ laser microsurgery in early glottic cancer*ZHEN Quansheng¹, WANG Lijuan^{2△}, LIU Dongmei³

1. Department of Otolaryngology, Baoding Municipal First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China; 2. Department of Otolaryngology, Baoding Municipal Second Hospital, Baoding, Hebei 071000, China; 3. Outpatient Department, General Hospital of Baoding Municipal First Central Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between serum soluble programmed death ligand 1 (sPD-L1), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and pituitary tumor transforming gene 1 (PTTG1) levels with the local recurrence after CO₂ laser microsurgery in early glottic cancer (EGC). **Methods** A total of 127 patients with EGC who underwent CO₂ laser microsurgery in Baoding Municipal First Central Hospital from March 2021 to May 2023 were selected as the EGC group. They were divided into the non-recurrence group and recurrence group based on whether local recurrence occurred after treatment. The other 85 patients with benign laryngeal lesions treated in Baoding Municipal First Central Hospital during the same period were selected as the benign lesion group, and 85 healthy volunteers who underwent physical examinations in Baoding Municipal

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20242031)。

作者简介:甄全胜,男,主治医师,主要从事咽喉部肿瘤方向的研究。△ 通信作者, E-mail: xvsjn37@163.com。

引用格式:甄全胜,王立娟,刘冬梅. 血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平与早期声门型喉癌 CO₂ 激光显微手术治疗局部复发的关系[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(22): 3039-3044.

First Central Hospital during the same period were selected as the control group. The serum PD-L1, HIF-1 α and PTTG1 levels in each group were detected by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The multivariate Logistic regression was used to analyze the factors affecting the local recurrence after EGC surgery. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum sPD-L1, HIF-1 α and PTTG1 for the local recurrence after EGC surgery. **Results** The serum sPD-L1, HIF-1 α and PTTG1 levels in the EGC group were higher than those in the control group and benign lesion group ($P < 0.05$). The serum PD-L1, HIF-1 α and PTTG1 levels in the benign lesion group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). Among the EGC patients, 31 cases had local recurrence after treatment (recurrence group), and 96 cases had no recurrence (non-recurrence group). The serum sPD-L1, HIF-1 α and PTTG1 levels in the recurrence group were higher than those in the non-recurrence group ($P < 0.05$). The results of multivariate Logistic regression analysis showed that the elevated serum sPD-L1, HIF-1 α and PTTG1 levels were the independent risk factors for local recurrence after EGC surgery ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the areas under the curves (AUCs) of serum sPD-L1, HIF-1 α and PTTG1 alone and the their combination for predicting the local recurrence after EGC surgery were 0.846, 0.821, 0.813 and 0.945 respectively. The AUC of the 3-item combination was greater than that of sPD-L1, HIF-1 α and PTTG1 alone ($Z = 2.649, 2.554, 2.634$, all $P < 0.05$). **Conclusion** The serum sPD-L1, HIF-1 α and PTTG1 levels in the patients with EGC are up-regulated, which is correlated to the occurrence and postoperative recurrence of EGC. The 3-item combination has a higher predictive value for local recurrence after EGC surgery.

Key words: early glottic cancer; CO₂ laser microsurgery; soluble programmed death ligand 1; hypoxia inducible factor-1 α ; pituitary tumor transforming gene 1; recurrence

喉癌是一种常见的呼吸道恶性肿瘤,起源于喉部皮肤,发病率和病死率均很高,每年约占新发癌症病例的 2.4%,居头颈部恶性肿瘤第 2 位^[1]。早期声门型喉癌(EGC)是指侵犯声门组织,但尚未累及周围软骨和肌肉,且无局部淋巴结转移和远处转移的喉癌,约占所有喉癌的 60%,严重威胁患者的生命安全^[2-3]。CO₂ 激光切除术是临床治疗 EGC 的优选方式,CO₂ 激光器精度高,术中止血效果好,对于边缘阳性或不确定的病例,可以重复进行激光切除,并在很大程度上保留喉功能,然而,喉癌患者预后生存率仍未见明显提升^[4]。癌基因的异常调控 EGC 的发生与发展进程,并与患者预后密切相关;肿瘤标志物作为反映恶性肿瘤生物学行为的关键指标,可在一定程度上提示肿瘤的存在与进展^[5]。因此,探寻与 EGC 预后相关的肿瘤标志物,对于该病的辅助诊断及术后复发的早期防治具有重要意义。可溶性程序性死亡配体 1(sPD-L1)是一种表达于多种免疫应答细胞的抑制性受体,在多种恶性肿瘤、自身免疫性疾病患者的血液中被检测到^[6]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)可以在细胞缺氧反应中发挥关键作用,有研究报道,活化的 HIF-1 α 与肿瘤新生血管的生成、侵袭及转移密切相关,且在多种肿瘤中呈高表达^[7]。垂体肿瘤转化基因 1(PTTG1)是垂体肿瘤转化基因(PTTG)家族的一员,在多种肿瘤中显著高表达,可导致恶性肿瘤^[8]。但血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 与 EGC 患者 CO₂ 激光切除术后复发的关系还未明确。本研究以此为

出发点,分析三者 in EGC 患者血清中的水平及与术后复发的关系,以期在 EGC 术后复发评估及临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2021 年 3 月至 2023 年 5 月在保定市第一中心医院接受 CO₂ 激光显微手术治疗的 127 例 EGC 患者作为 EGC 组。EGC 组纳入标准:(1)符合 EGC 相关诊断标准^[9];(2)治疗前未发现远处转移;(3)治疗前未使用抗凝血药物;(4)治疗前未进行喉癌手术或放化疗等抗肿瘤治疗;(5)均行 CO₂ 激光显微手术治疗;(6)临床资料完整。EGC 组排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并心、肝、肾功能不全;(3)免疫功能低下。EGC 组中男 88 例、女 39 例,年龄 42~83 岁、平均(62.46 $\pm$ 6.85)岁。选择同期在保定市第一中心医院诊治的喉良性病变患者(乳头状瘤、血管瘤等常见喉良性肿瘤)85 例作为良性病变组。良性病变组纳入标准:(1)经病理检查确诊为喉良性病变;(2)临床资料完整。良性病变组排除标准与 EGC 组一致。良性病变组中男 61 例、女 24 例,年龄 43~79 岁、平均(61.73 $\pm$ 6.31)岁。另选择同期在保定市第一中心医院体检的健康志愿者 85 例作为对照组。对照组纳入标准:(1)无任何恶性肿瘤病史;(2)无心、肝、肾功能不全及免疫系统疾病;(3)近期无急慢性感染及其他炎症性疾病。对照组排除标准与 EGC 组一致。对照组中男 56 例、女 29 例,年龄 41~81 岁、平均(62.05 $\pm$ 6.54)岁。EGC 组、良性病变组、

对照组性别、年龄比较,差异均无统计学意义($\chi^2=0.695, P=0.706; F=0.320, P=0.726$),具有可比性。本研究通过保定市第一中心医院医学伦理委员会批准(快[2021]002 号)。所有研究对象或其家属对本研究均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平检测 EGC 患者于术前 3 d、喉良性病变患者于入院次日、健康体检者于体检当日分别采集清晨空腹肘静脉血 5 mL,室温静置 30 min 后,4℃条件下以 3 000 r/min 离心 10 min,分离上层血清并置于-80℃条件中保存待测。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平,严格按照试剂盒说明书操作。设置标准品孔和样本孔,加入样品,滴加酶标试剂,封板后 37℃温育 1 h,洗涤,加入显色剂,避光显色 15 min,加入终止液,使用酶标仪测定 450 nm 波长处测定吸光度,绘制标准曲线,计算血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平。人 sPD-L1 ELISA 试剂盒(货号:1529507053)、人 HIF-1 α ELISA 试剂盒(货号:1528982303)均购自上海江莱生物科技有限公司,人 PTTG1 ELISA 试剂盒(货号:A103497)购自上海抚生实业有限公司。

1.2.2 预后随访及分组 所有 EGC 患者均进行 CO₂ 激光显微手术治疗,并在治疗后进行为期 1 年的随访,患者每 1~3 个月在门诊行电子喉镜复查,直至满 1 年或复发为止。参照复查内容及复发相关标准^[10],记录患者的复发情况。根据 EGC 患者治疗后是否发生局部复发,分为未复发组和复发组。

1.2.3 其他基线资料收集 收集 EGC 患者体质量指数、手术时间、术中出血量、创面愈合情况、组织学分级、冰冻切缘情况及病理分型。其中,创面愈合情况采用改良版喉黏膜愈合评分量表进行评估,分值越高表明愈合质量越差。其具体评分如下:(1)1 分,创面完全上皮化,黏膜光滑无异常;(2)2 分,创面基本愈合,黏膜轻度水肿或充血;(3)3 分,创面愈合欠佳,伴中度水肿或局限性肉芽增生;(4)4 分,创面愈合不良,广泛肉芽或假膜覆盖,影响声带活动;(5)5 分,创面愈合差,伴瘢痕挛缩、喉腔粘连或软骨暴露等严重并发

症。冰冻切缘阴性指术中送检的标本边缘组织中未发现癌细胞;冰冻切缘阳性指术中送检的标本边缘组织中发现了癌细胞。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析。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,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归分析影响 EGC 术后局部复发的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 对 EGC 术后局部复发的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、良性病变组、EGC 组血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平比较 EGC 组血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平均高于对照组和良性病变组($P<0.05$);良性病变组血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平均高于对照组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 对照组、良性病变组、EGC 组血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	sPD-L1 (ng/mL)	HIF-1 α (pg/mL)	PTTG1 (pg/mL)
对照组	85	0.35 $\pm$ 0.12	19.36 $\pm$ 4.94	67.26 $\pm$ 9.35
良性病变组	85	0.53 $\pm$ 0.11 ^a	25.68 $\pm$ 5.62 ^a	85.67 $\pm$ 11.25 ^a
EGC 组	127	0.78 $\pm$ 0.25 ^{ab}	447.45 $\pm$ 50.21 ^{ab}	132.32 $\pm$ 14.23 ^{ab}
<i>F</i>		142.334	5 986.468	815.274
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与良性病变组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 复发组与未复发组基线资料及血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平比较 随访期间 EGC 患者治疗后发生局部复发 31 例(复发组),未复发 96 例(未复发组)。复发组血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平均高于未复发组($P<0.05$);复发组与未复发组患者性别、年龄、体质量指数、手术时间、术中出血量、创面愈合情况、组织学分级、冰冻切缘情况及病理分型比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 复发组与未复发组基线资料及血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 水平比较[$\bar{x}\pm s$ 或 *n*(%)]

指标	<i>n</i>	年龄(岁)	性别		体质量指数(kg/m ²)	手术时间(min)
			男	女		
未复发组	96	62.14 $\pm$ 6.57	67(69.79)	29(30.21)	23.28 $\pm$ 2.31	42.61 $\pm$ 4.84
复发组	31	63.47 $\pm$ 7.16	21(67.74)	10(32.26)	23.64 $\pm$ 2.27	42.97 $\pm$ 4.65
<i>t</i> / χ^2		-0.959	0.046		-0.758	-0.363
<i>P</i>		0.340	0.831		0.452	0.717

续表 2 复发组与未复发组基线资料及血清 sPD-L1、HIF-1α、PTTG1 水平比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	<i>n</i>	术中出血量(mL)	创面愈合情况(分)	组织学分级		冰冻切缘	
				中/高分化	低分化	阴性	阳性
未复发组	96	8.75±2.91	3.37±1.05	39(40.63)	57(59.37)	62(64.58)	34(35.42)
复发组	31	8.94±2.68	3.42±1.14	14(45.16)	17(54.84)	18(58.06)	13(41.94)
<i>t/χ²</i>		−0.322	−0.226	0.198		0.427	
<i>P</i>		0.748	0.822	0.656		0.513	

指标	<i>n</i>	病理分型				sPD-L1(ng/mL)	HIF-1α(pg/mL)	PTTG1(pg/mL)
		菜花型	结节型	浸润型	溃疡型			
未复发组	96	25(26.04)	28(29.17)	16(16.67)	27(28.12)	0.73±0.11	431.25±43.92	127.31±13.02
复发组	31	7(22.58)	8(25.81)	7(22.58)	9(29.03)	0.92±0.15	497.62±50.11	147.82±14.93
<i>t/χ²</i>			0.664			−7.613	−7.064	−7.353
<i>P</i>			0.882			<0.001	<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 回归分析影响 EGC 术后局部复发的因素 以 EGC 患者术后是否局部复发(是=1,否=0)为因变量,血清 sPD-L1(实际值输入)、HIF-1α(实际值输入)、PTTG1(实际值输入)作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示,血清 sPD-L1、HIF-1α、PTTG1 水平升高均是 EGC 术后局部复发的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

2.4 血清 sPD-L1、HIF-1α、PTTG1 单项及 3 项联合对 EGC 术后局部复发的预测价值 以 EGC 患者术后是否局部复发(是=1,否=0)为状态变量,以血清 sPD-L1、HIF-1α、PTTG1 单项及 3 项联合作为检验变量,绘制 ROC 曲线。结果显示,血清 sPD-L1、HIF-

1α、PTTG1 单项及 3 项联合预测 EGC 术后局部复发的 AUC 分别为 0.846、0.821、0.813、0.945,3 项联合预测的 AUC 大于 sPD-L1、HIF-1α、PTTG1 单项预测的 AUC($Z=2.649、2.554、2.634$,均 $P<0.05$)。见表 4。

表 3 多因素 Logistic 回归分析影响 EGC 术后局部复发的因素

因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald χ²</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>P</i>
sPD-L1	0.617	0.221	7.803	1.854(1.202~2.859)	0.005
HIF-1α	0.858	0.257	11.141	2.358(1.425~3.902)	0.001
PTTG1	0.950	0.268	12.579	2.587(1.530~4.374)	<0.001

表 4 血清 sPD-L1、HIF-1α、PTTG1 单项及 3 项联合对 EGC 术后局部复发的预测价值

指标	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	AUC 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>
sPD-L1	0.81 ng/mL	80.65	85.42	0.661	0.846	0.772~0.904	<0.001
HIF-1α	489.45 pg/mL	70.97	90.62	0.616	0.821	0.743~0.883	<0.001
PTTG1	141.22 pg/mL	70.97	87.50	0.585	0.813	0.734~0.877	<0.001
3 项联合	—	96.77	84.37	0.811	0.945	0.889~0.977	<0.001

注:—表示无数据。

3 讨 论

喉癌约占头颈部恶性肿瘤的 14%,其形成和发展是多个基因共同作用的结果,其预后与诸多因素相关^[11]。60%~75%的喉癌涉及声门,EGC 通常是指 Tis-T2 期病变且无颈部淋巴结转移及远处转移者,典型症状为声音嘶哑,因病变局限,患者通常对症状耐受性较高^[12]。EGC 患者早期症状较为明显,早期发现与治疗对于保留喉部功能、改善患者预后具有重要意义^[13]。当前 EGC 的治疗以保留喉功能为原则,主流方法包括 CO₂ 激光微创手术、放射治疗、开放部分喉切除术,以及射频消融等局部处理技术^[14]。CO₂

激光切除术具有创伤小、时间短、并发症少等优势,且多数 EGC 患者预后良好,但因肿瘤固有的高侵袭、转移特性及安全缘难以精准判定,术后仍存在一定的局部复发风险,且复发患者病死率较高^[15]。因此,探讨与 EGC 术后局部复发相关的生物标志物,对临床上及时制订治疗措施、更好地降低患者病死率具有重要意义。

sPD-L1 是跨膜转运糖蛋白,也是活化 T 细胞表层中的重要免疫抑制分子,与肿瘤的临床分期及转移情况呈正相关^[16]。HAYASHI 等^[17]研究表明,高水平的 sPD-L1 与抗肿瘤免疫的过度或终末耗竭有关,

在恶性肿瘤发展中具有重要意义。KASE 等^[18]探讨了血清 sPD-L1 水平与鼻咽癌进展之间的关联,发现鼻咽癌患者血清 sPD-L1 水平显著升高,不同肿瘤分期患者血清 sPD-L1 水平存在差异,晚期患者 sPD-L1 水平明显高于早期。本研究发现,EGC 患者血清 sPD-L1 水平明显高于良性病变患者及健康志愿者,术后局部复发患者血清 sPD-L1 水平高于未复发患者。以上结果提示 sPD-L1 与 EGC 的发生、发展密切相关。分析其原因:sPD-L1 可以通过与 T 细胞表面的相应受体 PD-1 结合来抑制免疫反应,导致免疫监视失效,使癌细胞能够逃避免疫系统的监测、不受阻碍地增殖^[19]。MOLGA-MAGUSIAK 等^[20]研究 sPD-L1 在头颈癌中的临床意义时发现,sPD-L1 诊断喉恶性病变的 AUC 为 0.739,特异度为 93.3%,得出 sPD-L1 有望成为诊断头颈部癌症的生物标志物的结论。本研究进一步分析血清 sPD-L1 对 EGC 术后局部复发的影响,结果显示血清 sPD-L1 水平升高是 EGC 术后局部复发的危险因素,且血清 sPD-L1 预测 EGC 术后局部复发的 AUC 为 0.846,灵敏度为 80.65%,特异度为 85.42%,提示 sPD-L1 可作为评估 EGC 术后局部复发的参考指标。

HIF-1 α 是组织细胞发生低氧应激的重要因子,与多种肿瘤的发生、发展、治疗及预后关系密切,其高表达与早期喉部鳞状细胞癌显著相关^[21]。BRONIKOWSKA 等^[7]研究原发性喉癌患者 HIF-1 α 水平变化时发现,癌组织标本中 HIF-1 α 水平显著高于正常组织及喉良性病变组织。SHEN 等^[22]研究发现,喉癌组织中的 HIF-1 α 水平显著高于声带息肉,且其高表达与更大的肿瘤最大径及更短的总生存期显著相关,表明 HIF-1 α 是影响喉癌患者预后的关键因素。本研究发现,EGC 组血清 HIF-1 α 水平高于对照组和良性病变组,良性病变组血清 HIF-1 α 水平高于对照组,且复发组血清 HIF-1 α 水平高于未复发组,血清 HIF-1 α 水平升高是 EGC 术后局部复发的危险因素。以上提示,HIF-1 α 参与调节 EGC 发生及进展过程,与患者术后局部复发密切相关。分析原因:HIF-1 α 可以直接参与调节肿瘤细胞中上皮-间质转化、侵袭和增殖过程,使肿瘤细胞获得更具侵袭性的间充质表型,增强其迁移和侵袭能力,从而促进肿瘤进展,增加术后复发风险^[23]。FOLIC 等^[24]研究通过证实 HIF-1 α 高表达及其 C1772T 多态性与喉癌患者无病生存期较短显著相关,确立了其作为复发预测因子的价值。本研究进一步分析 HIF-1 α 对 EGC 术后局部复发的预测价值,结果显示其预测局部复发的 AUC 为 0.821,当 HIF-1 α 水平高于 489.45 pg/mL 时,EGC 术后局部复发的风险增大,HIF-1 α 作为预测 EGC 术

后局部复发的辅助性指标有巨大的潜力。

PTTG1 作为一种重要的致癌基因,在多种人类肿瘤中普遍过度表达,主要通过与其他转录因子相互作用驱动肿瘤发展,其水平与患者预后、疾病进展、免疫治疗反应和药物敏感性密切相关^[25-26]。MA 等^[8]研究发现,PTTG1 高表达的喉癌患者总生存率显著低于 PTTG1 低表达患者,PTTG1 水平是喉癌患者预后不良的影响因素,PTTG1 可作为评价喉癌预后的指标。本研究发现,EGC 组血清 PTTG1 水平高于对照组和良性病变组,EGC 术后局部复发患者血清 PTTG1 水平高于未复发患者,血清 PTTG1 水平升高是 EGC 术后局部复发的危险因素。以上提示,PTTG1 参与 EGC 的发生过程,与患者预后密切相关。分析其原因可能为 PTTG1 高表达与肿瘤中免疫细胞浸润增强相关,可以通过转化生长因子(TGF)- β 和 Wnt/ β -catenin 信号转导驱动上皮-间质转化,从而促进肿瘤细胞转移、免疫逃避和治疗耐药性^[27]。刘健丰等^[5]研究发现,PTTG1 水平与喉癌的发生、发展密切相关,可作为 EGC 经口内镜 CO₂ 激光切除术后预后不良的参考指标。本研究结果显示,血清 PTTG1 预测 EGC 术后局部复发的 AUC 为 0.813,具有一定的评估价值。然而,sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 单独预测 EGC 术后局部复发还存在一定的漏诊情况。本研究结果显示,3 项联合预测 EGC 术后局部复发的 AUC 为 0.945,灵敏度为 96.77%,AUC 大于 3 项单独预测的 AUC。提示,血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 3 项联合具有更高的预测价值,可将 3 项指标作为评估 EGC 术后局部复发的新指标。

综上所述,血清 sPD-L1、HIF-1 α 、PTTG1 在 EGC 患者中表达上调,与 EGC 的发生及预后相关,3 项联合对 EGC 术后局部复发有较高的预测价值,可作为评估 EGC 患者 CO₂ 激光显微手术治疗后局部复发的参考指标。本研究为临床 EGC 患者术后局部复发评估提供了新思路,为改善 EGC 患者预后、提高患者生存率提供了理论依据。

参考文献

- [1] 孙文军,康媛,马利. CBX7、CK18 与早期声门型喉癌 CO₂ 激光显微手术治疗局部复发的相关性[J]. 实用癌症杂志,2023,38(6):926-929.
- [2] ITOH Y, ONO T. Proposal for personalized treatment of early glottic cancer with radiation therapy[J]. Nagoya J Med Sci, 2021, 83(4):663-668.
- [3] PURAM S V, BHATTACHARYA N. Surgery versus radiation for T1 glottic carcinoma: second primary considerations[J]. Laryngoscope, 2019, 129(12):2713-2715.
- [4] 杜玉晓,杨相立,韩薇薇,等. 窄带成像技术辅助 CO₂ 激

光手术治疗早期声门型喉癌的疗效分析[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2024, 38(7): 646-650.

[5] 刘健丰, 陈建良, 徐允良, 等. PTTG1、LncRNA H19 的表达与早期声门型喉癌经口内镜 CO₂ 激光切除术后远期疗效的相关性[J]. 海军医学杂志, 2023, 44(2): 162-167.

[6] BAILLY C, THURU X, QUESNEL B. Soluble programmed death ligand-1 (sPD-L1): a pool of circulating proteins implicated in health and diseases[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(12): 3034.

[7] BRONIKOWSKA I, SWIETOCHOWSKA E, MORAWSKI R, et al. Concentration of hypoxia-inducible factor-1, glucose transporter 1 and vascular endothelial growth factor in tissue samples and serum in patients with primary laryngeal carcinoma[J]. Acta Otolaryngol, 2022, 142(6): 532-536.

[8] MA K P, SUN X X, MA L M, et al. Expression of serum PTTG1 in laryngeal carcinoma and its correlation to prognosis[J]. Clin Exp Otorhinolaryngol, 2020, 13(1): 64-68.

[9] BOOTZ F. Guideline on diagnosis, treatment, and follow-up of laryngeal cancer[J]. HNO, 2020, 68(10): 757-762.

[10] 王丽, 孙爱东, 袁昕, 等. 喉癌术后辅助放疗患者癌组织缺氧诱导因子-1 α 、葡萄糖转运蛋白-1 表达及其与预后的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2018, 17(3): 273-277.

[11] PORTO DE TOLEDO I, PANTOJA L L Q, LUCHESI K F, et al. Deglutition disorders as a consequence of head and neck cancer therapies: a systematic review and Meta-analysis[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(10): 3681-3700.

[12] YIN Y T, CAI Q, ZHENG Y Q, et al. CO₂ transoral laser microsurgery for early glottic carcinoma with anterior commissure involvement[J]. Auris Nasus Larynx, 2023, 50(3): 415-422.

[13] SILVER J A, TURKDOGAN S, ROY C F, et al. Surgical treatment of early glottic cancer[J]. Otolaryngol Clin North Am, 2023, 56(2): 259-273.

[14] QASEM M, QASEM N, KINSHUCK A, et al. Long-term laryngeal function and quality of life following treatment of early glottic cancer: a Meta-analysis[J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2025, 172(2): 375-385.

[15] YANG Y, WANG Y L, WEI L Z, et al. Is CO₂ laser microsurgery better than radiotherapy in early glottic cancer: a Meta-analysis[J]. Lasers Med Sci, 2023, 38(1): 223-235.

[16] OMURA Y, TOIYAMA Y, OKUGAWA Y, et al. Prognostic impacts of tumoral expression and serum levels of PD-L1 and CTLA-4 in colorectal cancer patients[J]. Cancer Immunol Immunother, 2020, 69(12): 2533-2546.

[17] HAYASHI H, CHAMOTO K, HATAE R, et al. Soluble immune checkpoint factors reflect exhaustion of antitumor immunity and response to PD-1 blockade[J]. J Clin Invest, 2024, 134(7): e168318-168322.

[18] KASE K, KONDO S, WAKISAKA N, et al. Epstein-Barr virus LMP1 induces soluble PD-L1 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Microorganisms, 2021, 9(3): 603.

[19] ALREHAILI A A, GHARIB A F, ALMALKI A, et al. Soluble programmed death-ligand 1(sPD-L1) as a promising marker for head and neck squamous cell carcinoma: correlations with clinical and demographic characteristics[J]. Cureus, 2023, 15(8): e44338.

[20] MOLGA-MAGUSIAK M, RZEPAKOWSKA A, ZUREK M, et al. Prognostic and predictive role of soluble programmed death ligand-1 in head and neck cancer[J]. Otorhinolaryngol, 2023, 89(3): 417-424.

[21] WACHTERS J E, KOP E, SLAGTER-MENKEMA L, et al. Distinct biomarker profiles and clinical characteristics in T1-T2 glottic and supraglottic carcinomas[J]. Laryngoscope, 2020, 130(12): 2825-2832.

[22] SHEN L F, ZHOU S H, YU Q. Relationships between expression of glucose transporter protein-1 and hypoxia inducible factor-1 α , prognosis and ¹⁸F-FDG uptake in laryngeal and hypopharyngeal carcinomas[J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(4): 2824-2837.

[23] SHEN Z J, YU N, ZHANG Y F, et al. The potential roles of HIF-1 α in epithelial-mesenchymal transition and ferroptosis in tumor cells[J]. Cell Signal, 2024, 122: 111345.

[24] FOLIC M M, BANKO A V, TODOROVIC V N, et al. The expression of hypoxia-related biomarkers: a significance of HIF-1 α C1772T polymorphism as predictor of laryngeal carcinoma relapse[J]. Cancer Control, 2022, 29(7): 1073-1082.

[25] ZHANG X Y, JI H, HUANG Y Q, et al. Elevated PTTG1 predicts poor prognosis in kidney renal clear cell carcinoma and correlates with immunity[J]. Heliyon, 2023, 9(2): e13201.

[26] WEI H, MA Y, CHEN S, et al. Multi-omics analysis identifies PTTG1 as a prognostic biomarker associated with immunotherapy and chemotherapy resistance[J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 1315-1319.

[27] RAKOCZY K, SZYMANSKA N, STECKO J, et al. The role of RAC2 and PTTG1 in cancer biology[J]. Cells, 2025, 14(5): 330.