

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.22.012

食管癌患者血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平及其与 氟尿嘧啶化疗敏感性的关系

刘 咪¹, 贺 娜¹, 闫红林¹, 叶 娜², 王凌雪^{3△}

1. 西安医学院第一附属医院消化内科, 陕西西安 710077; 2. 西安医学院第一附属医院
内镜中心, 陕西西安 710077; 3. 长安医院输血科, 陕西西安 710016

摘 要:目的 分析食管癌患者血清缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、血红素加氧酶-1(HO-1)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)水平及其与氟尿嘧啶化疗敏感性的关系。方法 选取 2018 年 4 月至 2021 年 7 月西安医学院第一附属医院的初治食管癌患者 102 例为食管癌组, 所有患者均采用氟尿嘧啶化疗。比较不同特征食管癌患者化疗前血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平, 比较不同特征食管癌患者的治疗效果。采用无序多分类 Logistic 回归分析影响食管癌患者化疗敏感性的因素; 采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平对患者化疗敏感性的预测价值。结果 食管癌患者血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平分别为(192.75 $\pm$ 49.93) ng/mL、(4.47 $\pm$ 1.05) μ g/L、(71.93 $\pm$ 19.75)U/L。低分化、TNM 分期为Ⅳ期、有淋巴结转移食管癌患者血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平高于中、高分化, TNM 分期为Ⅱ、Ⅲ期, 无淋巴结转移患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。102 例食管癌患者治疗有效率为 78.43%, 治疗无效率为 21.57%。化疗有效患者化疗前及化疗后血清 HIF-1 α 、HO-1 水平均低于化疗无效患者, 且化疗有效患者化疗前后差值大于化疗无效患者, 差异有统计学意义($P<0.05$); 化疗有效患者化疗前血清 iNOS 水平高于化疗无效患者, 化疗有效患者化疗前后差值大于化疗无效患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。化疗前血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 联合检测预测氟尿嘧啶化疗疗效的曲线下面积(AUC)为 0.859, 明显高于 3 项指标单独检测的 AUC(0.749、0.738、0.739, $P<0.05$)。结论 食管癌患者血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 高表达与 TNM 分期、病理分级、淋巴结转移关系密切, 化疗前 HIF-1 α 、HO-1 低表达, iNOS 高表达患者具有更强的氟尿嘧啶化疗敏感性。

关键词:食管癌; 氟尿嘧啶; 化疗敏感性; 缺氧诱导因子-1 α ; 血红素加氧酶-1; 诱导型一氧化氮合酶
中图法分类号:R735.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2023)22-3313-06

Expressions of serum HIF-1 α , HO-1 and iNOS in patients with esophageal cancer and their relationships with fluorouracil chemotherapy sensitivity

LIU Mi¹, HE Na¹, YAN Honglin¹, YE Na², WANG Lingxue^{3△}

1. Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710077, China; 2. Endoscopy Center, the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an, Shaanxi 710077, China; 3. Department of Blood Transfusion, Xi'an Chang'an Hospital, Xi'an, Shaanxi 710016, China

Abstract: **Objective** To investigate the serum levels of hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), heme oxygenase-1 (HO-1) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in patients with esophageal cancer and their relationships with chemotherapy sensitivity to fluorouracil. **Methods** From April 2018 to July 2021, 102 patients with initially treated esophageal cancer in the First Affiliated Hospital of Xi'an Medical College were selected as the esophageal cancer group. All patients were treated with fluorouracil chemotherapy. The results of serum HIF-1 α , HO-1 and iNOS levels before chemotherapy in patients with esophageal cancer with different characteristics were compared, and the therapeutic effect of patients with esophageal cancer with different characteristics was compared. Disordered multiple Logistic regression was used to analyze the factors affecting chemotherapy sensitivity of patients with esophageal cancer. The predictive value of serum HIF-1 α , HO-1 and iNOS on chemotherapy sensitivity was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** The serum levels of HIF-1 α , HO-1 and iNOS were (192.75 $\pm$ 49.93)ng/mL, (4.47 $\pm$ 1.05) μ g/L and (71.93 $\pm$ 19.75)U/L respectively. The levels of HIF-1 α , HO-1 and iNOS in patients with low differentiation, TNM stage Ⅳ and lymph node metastasis were higher than those in patients with middle and high differentiation, TNM stage Ⅱ and Ⅲ, no lymph node metastasis, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The effective

rate of 102 patients with esophageal cancer was 78.43%, and the ineffective rate was 21.57%. Serum HIF-1 α and HO-1 levels in patients with effective chemotherapy before and after chemotherapy were lower than those in patients with ineffective chemotherapy, the differences before and after chemotherapy in patients with effective chemotherapy were greater than those in patients with ineffective chemotherapy, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of iNOS in serum in patients with effective chemotherapy before chemotherapy was higher than that in patients with ineffective chemotherapy, the difference before and after chemotherapy in patients with effective chemotherapy was greater than that in patients with ineffective chemotherapy, with statistical significance ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined detection of HIF-1 α , HO-1 and iNOS before chemotherapy to predict the chemotherapy efficacy of fluorouracil was 0.859, which was significantly higher than that of the AUC detected by the three indicators alone (0.749, 0.738, 0.739, $P < 0.05$). **Conclusion** The high expression of HIF-1 α , HO-1 and iNOS in serum of patients with esophageal cancer relate closely to tumor stage, differentiation degree and lymph node metastasis. Patients with low expression of HIF-1 α and HO-1 and high expression of iNOS before chemotherapy have stronger sensitivity to fluorouracil chemotherapy.

Key words: esophageal cancer; fluorouracil; chemotherapy sensitivity; hypoxia-inducible factor-1 α ; heme oxygenase-1; inducible nitric oxide synthase

化疗是食管癌治疗中的重要环节,在食管癌的化疗常用药物中,5-氟尿嘧啶通过抑制胸苷酸合成酶增加活性氧浓度,通过损伤肿瘤细胞 DNA 来诱导肿瘤细胞凋亡^[1-2]。然而,肿瘤细胞对化疗药物的敏感性具有较大差异,耐药仍是肿瘤化疗失败的主要障碍之一^[3]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)可激活多种缺氧反应基因,加强肿瘤细胞对缺氧环境的适应过程^[4]。血红素加氧酶-1(HO-1)在抗氧化应激、炎症反应抑制、抗凋亡等生物学过程中发挥重要作用^[5]。在病理条件下,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)经诱导后将生成大量一氧化氮(NO),导致组织损伤^[6]。既往关于食管癌患者氟尿嘧啶化疗敏感性的研究较多,但对于 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平与化疗敏感性的关系相关研究较少^[7]。基于此,本研究通过比较氟尿嘧啶化疗前后食管癌患者血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平变化,探讨其与化疗敏感性的关系,旨在为临床治疗食管癌提供参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 4 月至 2021 年 7 月西安医学院第一附属医院(以下简称本院)收治的 102 例初治食管癌患者作为食管癌组,其中男 55 例,女 47 例;年龄 42~79 岁,平均(62.88 $\pm$ 10.33)岁;上胸段 29 例,中胸段 48 例,下胸段 25 例;临床分期:Ⅱ期 39 例,Ⅲ期 42 例,Ⅳ期 21 例。纳入标准:(1)经病理活检证实为原发性食管鳞状细胞癌,于本院初治,采用氟尿嘧啶辅助化疗;(2)卡氏功能状态(KPS)评分 $\geq$ 70 分;(3)既往未接受过放化疗或手术治疗。排除标准:(1)合并严重器质性疾病;(2)合并对免疫产生影响的慢性疾病,如系统性红斑狼疮等;(3)近期有感染史;(4)食管穿孔形成;(5)合并其他恶性肿瘤;(6)预计生存时间不足 3 个月。所有研究对象均自愿参与本研究,本研究符合赫尔辛基宣言,且经本院医学伦

理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 化疗 食管癌患者接受氟尿嘧啶化疗,5-氟尿嘧啶(厂家:天津金耀药业有限公司,批准文号:国药准字 H12020959)溶于 250 mL 0.9%氯化钠注射液中,0.5 g/d,第 1~5 天连续输注,治疗 2 周后,停药 1 周,以 3 周为 1 个疗程。在此基础上联合应用多西他赛(厂家:湖北华源世纪药业有限公司,批准文号:国药准字 H20083578),每个疗程第 1 天以 35 mg/m²输注 2 h,每 3 周重复使用。在第 3 次化疗结束后进行手术。

1.2.2 血清指标检测 食管癌组于化疗前、3 次化疗结束后分别抽取空腹静脉血 4 mL,室温条件下离心,分离血清,酶联免疫吸附试验检测血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平,试剂盒购自上海朗顿生物科技有限公司。

1.3 疗效评价 采用国际抗癌联盟制定的肿瘤近期疗效评定标准^[8]进行疗效评价:完全缓解(CR)指 X 线食管钡餐造影及 CT 检查结果可见食管部位肿瘤消失;部分缓解(PR)指食管部位肿瘤缩小程度在 50%及以上;稳定(SD)指 X 线食管钡餐造影及 CT 检查结果显示肿瘤缩小程度 $<50\%$ 或增大程度 $\leq 25\%$;进展(PD)指 X 线食管钡餐造影和 CT 检查显示肿瘤增大程度 $>25\%$ 。CR 与 PR 患者为治疗有效患者。

1.4 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用无序多分类 Logistic 回归分析影响食管癌患者化疗敏感性的因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 对患者化疗敏感性的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同临床特征食管癌患者化疗前血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平比较 食管癌患者血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平分别为(192.75 $\pm$ 49.93)ng/mL、(4.47 $\pm$ 1.05) μ g/L、(71.93 $\pm$ 19.75)U/L。不同性别、年龄、病变部位、肿瘤最大径食管癌患者化疗前血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);低分化、TNM 分期为Ⅳ期、有淋巴结转移食管癌患者血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平高于中、高分化,TNM 分期为Ⅱ、Ⅲ期,无淋巴结转移患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 食管癌患者氟尿嘧啶化疗疗效 102 例食管癌患者疗效评价结果为 CR 者 11 例,PR 者 69 例,SD 者 16 例,PD 者 6 例,其中治疗有效者 80 例,治疗有效率为 78.43%;治疗无效 22 例,治疗无效率为 21.57%。

2.3 不同疗效患者化疗前后血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平比较 化疗有效患者化疗前及化疗后血清 HIF-1 α 、HO-1 水平均低于化疗无效患者,且化疗有

效患者化疗前后差值大于化疗无效患者,差异有统计学意义($P<0.05$);化疗有效患者化疗前血清 iNOS 水平高于化疗无效患者,化疗有效患者化疗前后差值大于化疗无效患者,差异有统计学意义($P<0.05$);化疗有效患者与化疗无效患者化疗后血清 iNOS 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.4 化疗前血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平对化疗疗效的预测价值 化疗前血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 联合检测预测氟尿嘧啶化疗疗效的曲线下面积(AUC)为 0.859,明显高于 3 项指标单独检测的 AUC($P<0.05$)。见表 3、图 1。

2.5 不同临床特征患者疗效比较 不同性别、年龄、病变部位、肿瘤最大径、病理分级、TNM 分期、淋巴结转移状态患者疗效比较,差异无统计学意义($P>0.05$);化疗前血清 HIF-1 α 、HO-1 高表达及 iNOS 低表达患者有效患者比例分别低于化疗前血清 HIF-1 α 、HO-1 低表达及 iNOS 高表达患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 不同临床特征食管癌患者化疗前血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平比较($\bar{x}\pm s$)

临床特征	<i>n</i>	HIF-1 α			HO-1			iNOS		
		均值(ng/mL)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	均值(μ g/L)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	均值(U/L)	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
性别			-0.380	0.705		1.356	0.178		-0.584	0.561
男	55	191.03 $\pm$ 46.93			4.60 $\pm$ 1.02			70.89 $\pm$ 20.18		
女	47	194.76 $\pm$ 52.81			4.31 $\pm$ 1.14			73.15 $\pm$ 18.62		
年龄(岁)			-0.368	0.714		-1.102	0.273		-0.567	0.572
<60	46	190.87 $\pm$ 43.91			4.33 $\pm$ 1.06			70.66 $\pm$ 19.75		
$\geq$ 60	56	194.29 $\pm$ 48.98			4.59 $\pm$ 1.28			72.97 $\pm$ 21.06		
病变部位			0.027	0.973		1.121	0.330		0.073	0.930
上胸段	29	191.06 $\pm$ 50.22			4.42 $\pm$ 1.02			72.81 $\pm$ 20.09		
中胸段	48	193.09 $\pm$ 49.83			4.35 $\pm$ 1.10			71.99 $\pm$ 19.85		
下胸段	25	194.06 $\pm$ 45.60			4.76 $\pm$ 1.30			70.79 $\pm$ 17.91		
肿瘤最大径(cm)			-0.627	0.535		-1.532	0.129		-0.822	0.413
<5	40	189.14 $\pm$ 40.63			4.04 $\pm$ 1.02			70.03 $\pm$ 19.42		
$\geq$ 5	62	195.08 $\pm$ 50.71			4.75 $\pm$ 1.19			73.16 $\pm$ 18.35		
病理分级			10.698	<0.001		18.496	<0.001		11.916	<0.001
低分化	43	214.71 $\pm$ 54.81			5.11 $\pm$ 1.15			79.34 $\pm$ 16.05		
中分化	32	189.91 $\pm$ 41.70			4.40 $\pm$ 1.03			71.01 $\pm$ 14.91		
高分化	27	161.14 $\pm$ 40.23			3.53 $\pm$ 0.94			61.22 $\pm$ 13.97		
TNM 分期			11.265	<0.001		23.549	<0.001		8.636	<0.001
Ⅱ期	39	173.43 $\pm$ 39.85			3.73 $\pm$ 0.80			64.08 $\pm$ 15.28		
Ⅲ期	42	195.09 $\pm$ 38.62			4.64 $\pm$ 0.99			73.11 $\pm$ 20.09		
Ⅳ期	21	223.95 $\pm$ 40.81			5.50 $\pm$ 1.22			84.15 $\pm$ 18.24		
淋巴结转移			-4.651	<0.001		-6.918	<0.001		-4.143	<0.001
无	68	177.93 $\pm$ 44.28			3.98 $\pm$ 0.93			67.14 $\pm$ 16.09		
有	34	222.39 $\pm$ 47.91			5.45 $\pm$ 1.16			81.45 $\pm$ 18.14		

表 2 不同疗效患者化疗前后血清 HIF-1α、HO-1、iNOS 水平比较($\bar{x}\pm s$)

疗效	<i>n</i>	HIF-1α(ng/mL)			HO-1(μg/L)			iNOS(U/L)		
		化疗前	化疗后	差值	化疗前	化疗后	差值	化疗前	化疗后	差值
有效	80	185.93±36.29	109.80±30.17	76.13±16.26	4.26±0.98	2.55±0.76	1.91±0.42	74.15±14.23	50.09±12.73	24.06±6.93
无效	22	217.55±40.05	161.27±42.28	56.28±12.09	5.23±1.14	4.18±1.05	1.05±0.29	63.86±13.81	49.71±14.22	14.15±4.05
<i>t</i>		-3.539	-6.463	5.327	-3.967	-8.164	9.015	3.022	0.121	6.399
<i>P</i>		0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.003	0.904	<0.001

表 3 化疗前血清 HIF-1α、HO-1、iNOS 水平对化疗疗效的预测价值

指标	cut-off 值	AUC	95%CI	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)
HIF-1α	200.60 ng/mL	0.749	0.647~0.851	<0.001	86.40	57.50
HO-1	4.70 μg/L	0.738	0.598~0.879	0.001	63.60	88.70
iNOS	69.00 U/L	0.739	0.616~0.863	0.001	81.80	53.70
3 项联合检测	—	0.859	0.783~0.954	<0.001	72.70	90.00

注:—为无数据。

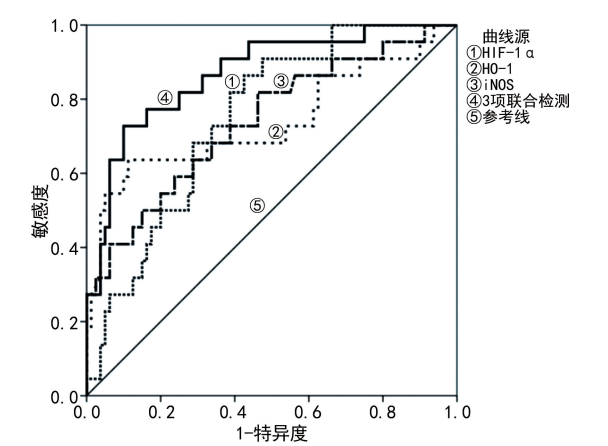


图 1 化疗前血清 HIF-1α、HO-1、iNOS 水平预测化疗疗效的 ROC 曲线

续表 4 不同临床特征患者疗效比较(*n*)

临床特征	<i>n</i>	有效 (<i>n</i> =80)	无效 (<i>n</i> =22)	χ^2	<i>P</i>
病理分级				0.019	0.991
低分化	43	34	9		
中分化	32	25	7		
高分化	27	21	6		
TNM 分期				0.229	0.892
Ⅱ期	39	31	8		
Ⅲ期	42	32	10		
Ⅳ期	21	17	4		
淋巴结转移				0.029	0.865
无	68	53	15		
有	34	27	7		
HIF-1α				13.300	<0.001
低表达	49	46	3		
高表达	53	34	19		
HO-1				27.114	<0.001
低表达	79	71	8		
高表达	23	9	14		
iNOS				37.733	<0.001
低表达	24	8	16		
高表达	78	72	6		

注:以 ROC 曲线分析 cut-off 值为血清高低表达 cut-off 值判断各项指标表达情况,血清 HIF-1α<200.60 ng/mL 为低表达,≥200.60 ng/mL 为高表达;血清 HO-1<4.70 μg/L 为低表达,≥4.70 μg/L 为高表达;血清 iNOS<69.00 U/L 为低表达,≥69.00 U/L 为高表达。

2.6 化疗近期疗效的影响因素分析 将上述差异有统计学意义的因素纳入多因素无序多分类 Logistic 回归模型,以患者氟尿嘧啶化疗敏感性作为因变量,以上述差异有统计学意义的因素作为自变量,并进行

表 4 不同临床特征患者疗效比较(*n*)

临床特征	<i>n</i>	有效 (<i>n</i> =80)	无效 (<i>n</i> =22)	χ^2	<i>P</i>
性别				0.004	0.947
男	55	43	12		
女	47	37	10		
年龄(岁)				0.199	0.656
<60	46	37	9		
≥60	56	43	13		
病变部位				0.101	0.951
上胸段	29	23	6		
中胸段	48	37	11		
下胸段	25	20	5		
肿瘤最大径(cm)				0.096	0.757
<5	40	32	8		
≥5	62	48	14		

赋值,化疗前血清 HIF-1 α <200.60 ng/mL=0, $\geq$ 200.60 ng/mL=1;HO-1<4.70 μ g/L=0, $\geq$ 4.70 μ g/L=1;iNOS<69.00 U/L=0, $\geq$ 69.00 U/L=1。无序多分类 Logisitic 回归分析显示化疗前 HIF-1 α $\geq$

200.60 ng/mL、HO-1 $\geq$ 4.70 μ g/L 是氟尿嘧啶化疗耐药的独立危险因素($P<0.05$),iNOS $\geq$ 69.00 U/L 是氟尿嘧啶化疗敏感的保护因素($P<0.05$)。见表 5。

表 5 化疗近期疗效的影响因素分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
HIF-1 α	0.706	0.241	8.582	0.004	2.026	1.263~3.249
HO-1	0.830	0.287	8.364	0.004	2.293	1.307~4.025
iNOS	-0.696	0.205	11.527	0.001	0.499	0.334~0.745

3 讨 论

化疗是食管癌综合治疗的重要手段,然而,不同临床特征食管癌患者对化疗药物的敏感性存在明显差异,如何有效预测食管癌患者对化疗药物的敏感性,指导针对性化疗方案制订,对患者预后改善具有重要意义^[9]。

HIF-1 α 高表达状态有利于肿瘤细胞对于缺氧环境的适应,从而促使肿瘤细胞增殖和转移^[10-12]。本研究结果显示,食管癌患者血清 HIF-1 α 水平呈高表达,且不同 TNM 分期、病理分级与淋巴结转移状态患者血清 HIF-1 α 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。金磊等^[13]研究表明,HIF-1 α 诱导表达具有抗肿瘤细胞凋亡、降低化疗敏感性的作用。本研究中氟尿嘧啶化疗有效患者化疗前及化疗后血清 HIF-1 α 水平均低于无效患者,HIF-1 α $\geq$ 200.60 ng/mL 是食管癌患者氟尿嘧啶化疗耐药的独立危险因素($P<0.05$),与上述研究结果一致,分析原因可能在于 HIF-1 α 调控某些参与 DNA 修复过程的因子表达,化疗药物对肿瘤细胞损伤无法限制,并通过促进无氧代谢使残留肿瘤细胞得到必要生存条件,通过抗凋亡促进肿瘤血管生成,降低化疗敏感性^[14]。本研究中化疗前患者血清 HIF-1 α 水平预测氟尿嘧啶化疗疗效的 AUC 为 0.749,具有较高的预测价值,临床血清 HIF-1 α 检测可在一定程度上推测患者对氟尿嘧啶化疗的敏感程度。

HO-1 作为抗氧化防御酶,具有抗感染、抗氧化应激、抗凋亡等一系列生理功能^[15-16]。本研究中 TNM 分期为Ⅳ期、低分化、有淋巴结转移食管癌患者血清 HO-1 水平明显高于 TNM 分期Ⅱ、Ⅲ期,中、高分化,无淋巴结转移患者,表明 HO-1 可能作为促癌因子参与食管癌发生、发展。动物实验研究表明,使用 HO-1 抑制剂 ZnppIX 可增强肺癌、结肠癌细胞化疗敏感性,减缓肿瘤生长速度^[17]。本研究中化疗后患者血清 HO-1 水平较化疗前降低,提示氟尿嘧啶化疗可能通过抑制 HO-1 表达,减少肿瘤侵袭与转移。与此同时本研究结果显示,氟尿嘧啶化疗有效患者化疗前及化

疗后血清 HO-1 水平均低于化疗无效患者,说明 HO-1 高表达可降低氟尿嘧啶化疗敏感性。分析 HO-1 参与影响肿瘤耐药的机制:(1)HO-1 高表达常伴随多药耐药蛋白及相关蛋白表达增加,降低癌细胞化疗敏感性;(2)氟尿嘧啶化疗诱导生成大量活性氧杀伤癌细胞,同时诱导产生的 HO-1 具有活性氧清除作用,这也是细胞获得性耐药的重要原因之一;(3)HO-1 可激活多种抗凋亡通路^[18]。本研究中化疗前患者血清 HO-1 水平预测氟尿嘧啶化疗疗效的 AUC 为 0.738,具有较高的预测价值,临床血清 HO-1 检测可在一定程度上推测患者对氟尿嘧啶化疗的敏感性。

iNOS 主要高表达于缺血、缺氧及损伤状态下,通过催化 NO 合成发挥重要生理功能。本研究结果显示,食管癌患者血清 iNOS 高表达与 TNM 分期高、病理分级低、有淋巴结转移关系密切。PEREIRA 等^[19]的研究显示,NO 抑制剂可加强缺氧诱导的肿瘤耐药性,其原因可能在于内源性 NO 合成被抑制,对于多种化疗药物,NO 均被认为是化学敏感性增强关键因子。本研究中氟尿嘧啶化疗有效患者化疗前血清 iNOS 水平高于无效患者,说明 iNOS 高表达可增强氟尿嘧啶化疗敏感性,原因可能在于 iNOS 高表达状态下,NO 生成增多,促使 SIRT1 蛋白半胱氨酸巯基 S-亚硝基化,降低对抑癌基因 p53 的去乙酰化能力,促进 p53 乙酰化,促进细胞凋亡^[20]。本研究中化疗前患者血清 iNOS 预测氟尿嘧啶化疗疗效的 AUC 为 0.739,临床血清 iNOS 检测可在一定程度上反映患者对氟尿嘧啶化疗的敏感性,临床可通过 iNOS 表达增加,提高食管癌细胞对氟尿嘧啶化疗的敏感性,实现耐药逆转。

本研究无序多分类 Logistic 回归分析结果显示,化疗前 HIF-1 α $\geq$ 200.60 ng/mL、HO-1 $\geq$ 4.70 μ g/L 是氟尿嘧啶化疗耐药的独立危险因素($P<0.05$),化疗前 iNOS $\geq$ 69.00 U/L 是氟尿嘧啶化疗敏感的保护因素($P<0.05$),化疗前血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 联合检测预测氟尿嘧啶化疗疗效的 AUC 为 0.859,高于 3 项指标单独检测的 AUC,预测效能较高,可在

一定程度上指导临床食管癌采用氟尿嘧啶化疗。

本研究不足之处在于仅从血清层面分析血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 表达及与氟尿嘧啶化疗敏感性的关系,此外未对 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 水平调节结合化疗是否会获得更佳的食管癌肿瘤治疗疗效做进一步研究,后续可进一步进行相关探讨。

综上所述,食管癌患者血清 HIF-1 α 、HO-1、iNOS 高表达与 TNM 分期、病理分级、淋巴结转移有关,化疗前 HIF-1 α 、HO-1 低表达,iNOS 高表达患者具有更强的氟尿嘧啶化疗敏感性,可在一定程度上用于指导临床化疗。

参考文献

[1] ZHANG D,LI C,CHENG N,et al. CircAGFG1 acts as a sponge of miR-4306 to stimulate esophageal cancer progression by modulating MAPRE2 expression[J]. *Acta Histochem*,2021,123(7):151776.

[2] GAO S,LIU Y,DUAN X,et al. Porphyromonas gingivalis infection exacerbates oesophageal cancer and promotes resistance to neoadjuvant chemotherapy[J]. *Br J Cancer*, 2021,125(3):433-444.

[3] TANISHIMA Y,NISHIKAWA K,ARAKAWA Y,et al. Five-year outcomes of chemotherapy with docetaxel, cisplatin,and 5-fluorouracil followed by oesophagectomy in oesophageal cancer[J]. *Anticancer Res*, 2020, 40(10): 5829-5835.

[4] MAO X,ZHANG N,XIAO J,et al. Hypoxia-induced autophagy enhances cisplatin resistance in human bladder cancer cells by targeting hypoxia-inducible factor-1 α [J]. *J Immunol Res*,2021,17(2):437-439.

[5] KIM S H,SAEIDI S,ZHONG X,et al. Breast cancer cell debris diminishes therapeutic efficacy through heme oxygenase-1-mediated inactivation of M1-like tumor-associated macrophages[J]. *Neoplasia*,2020,22(11):606-616.

[6] OZENVER N,EFFERTH T. Small molecule inhibitors and stimulators of inducible nitric oxide synthase in cancer cells from natural origin (phytochemicals,marine compounds,antibiotics) [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 176(4):113-115.

[7] GAO Y,KANG M,NIU L,et al. The effects of radiotherapy after thoracic and laparoscopic surgery on patients with esophageal cancer and on their prognoses[J]. *Am J Transl Res*,2021,13(6):6446-6456.

[8] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2007:153-159.

[9] 张友明,姚杰. YAP1 在食管癌中的表达及其对体外食管

癌细胞培养化疗敏感性的影响[J]. *国际检验医学杂志*, 2020,41(22):2808-2810.

[10] PARK M K,JI J,HAAM K,et al. Licochalcone A inhibits hypoxia-inducible factor-1 α accumulation by suppressing mitochondrial respiration in hypoxic cancer cells[J]. *Biomed Pharmacother*,2021,133(11):1082-1085.

[11] SHEN X,LI Y,XU Y,et al. Hypoxia-inducible factor-1 α cooperates with histone Lys methylation to predict prognosis in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Biomark Med*,2021,15(7):509-522.

[12] TANG X,CHANG C,HAO M,et al. Heat shock protein-90 α (Hsp90 α) stabilizes hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) in support of spermatogenesis and tumorigenesis[J]. *Cancer Gene Ther*,2021,28(9):1058-1070.

[13] 金磊,郭洁,刘昊,等. 汉防己甲素通过促进 HIF-1 α 降解增强 p53 缺陷型非小细胞肺癌的放疗敏感性[J]. *中国肿瘤临床*,2020,47(20):1044-1050.

[14] ZHENG S,NI J,LI Y,et al. 2-Methoxyestradiol synergizes with erlotinib to suppress hepatocellular carcinoma by disrupting the PLAGL2-EGFR-HIF-1/2 α signaling loop [J]. *Pharmacol Res*,2021,169(9):105-109.

[15] KIM S H,SAEIDI S,ZHONG X,et al. Breast cancer cell debris diminishes therapeutic efficacy through heme oxygenase-1-mediated inactivation of M1-like tumor-associated macrophages[J]. *Neoplasia*,2020,22(11):606-616.

[16] 孙小单,武艳,袁勇. 阿帕替尼下调 NRF2/HO-1 通路抑制卵巢癌 CAOV-3 细胞增殖与凋亡[J]. *中国新药与临床杂志*,2021,40(9):650-655.

[17] FERNANDEZ-MENDIVIL C, LUENGO E, TRIGO-ALONSO P, et al. Protective role of microglial HO-1 blockade in aging:implication of iron metabolism[J]. *Redox Biol*,2021,38(4):101-105.

[18] NAKASONE S,SUZUKI A,OKAZAKI H,et al. Predictive markers based on transcriptome modules for vinorelbine-based adjuvant chemotherapy for lung adenocarcinoma patients[J]. *Lung Cancer*,2021,158(8):115-125.

[19] PEREIRA P M,EDWARDS K J,MANDLEYWALA K, et al. iNOS regulates the therapeutic response of pancreatic cancer cells to radiotherapy[J]. *Cancer Res*,2020,80(8):1681-1692.

[20] YU X,ZHANG X,WANG G,et al. miR-206 as a prognostic and sensitivity biomarker for platinum chemotherapy in epithelial ovarian cancer[J]. *Cancer Cell Int*,2020, 20(1):534.