

• 论 著 •

血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 水平对食管癌诊断及预后评估的价值*

徐海军¹, 杨宏宏¹, 李文明¹, 俞 军^{2 Δ}

1. 东部战区总医院秦淮医疗区检验科, 江苏南京 210002; 2. 江苏省肿瘤医院
分子生物学研究室, 江苏南京 210009

摘要:目的 探究血清胸苷激酶 1(TK1)、缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)、鳞状细胞癌抗原(SCC)对食管癌诊断及预后评估的价值。方法 选取 2019 年 2 月至 2021 年 10 月在东部战区总医院就诊的 105 例食管癌患者作为研究组, 同期体检健康者 80 例作为对照组。对比研究组、对照组, 以及研究组不同临床病理特征患者血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 水平。对食管癌患者随访 3 年, 记录总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)。采用受试者工作特征曲线分析血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 联合检测对食管癌的诊断效能, Pearson 相关分析血清指标之间的相关性, Kaplan-Meier 生存分析不同血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 水平患者 OS、PFS 情况, 多因素 COX 回归分析预后的影响因素。结果 对比对照组, 研究组血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 水平升高($P < 0.05$)。血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 单一及联合诊断食管癌的曲线下面积(AUC)分别为 0.893、0.744、0.841、0.922, 3 项联合诊断食管癌的 AUC 最大。不同 TNM 分期、分化程度食管癌患者血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 有淋巴结转移患者血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 水平均高于无淋巴结转移患者($P < 0.05$)。食管癌患者血清 TK1 与 HIF-1 α 、SCC 水平均呈正相关($P < 0.05$)。TK1、HIF-1 α 及 SCC 低表达组患者 OS、PFS 均长于 TK1、HIF-1 α 及 SCC 高表达组($P < 0.05$)。多因素 COX 回归分析显示, 低分化程度、有淋巴结转移是食管癌患者预后不良的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 食管癌患者血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 水平升高, 三者联合诊断食管癌的效能较高, 血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 水平高表达会缩短 OS、PFS。

关键词: 食管癌; 胸苷激酶 1; 缺氧诱导因子-1 α ; 鳞状细胞癌抗原; 诊断; 预后

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.11.012 **中图法分类号:** R735.1; R446.1

文章编号: 1673-4130(2025)11-1341-06 **文献标志码:** A

Value of serum TK1, HIF-1 α and SCC levels in the diagnosis and prognosis of esophageal cancer*

XU Haijun¹, YANG Honghong¹, LI Wenming¹, YU Jun^{2 Δ}

1. Department of Clinical Laboratory, Qinhuai Medical Zone of Eastern Theater General Hospital, Nanjing, Jiangsu 210002, China; 2. Department of Molecular Biology, Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing, Jiangsu 210009, China

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum thymidine kinase 1 (TK1), hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α) and squamous cell carcinoma antigen (SCC) in the diagnosis and prognosis of esophageal cancer. **Methods** A total of 105 patients with esophageal cancer treated in the Qinhuai Medical Zone of Eastern Theater General Hospital from February 2019 to October 2021 were selected as the study group, and 80 healthy subjects were selected as the control group during the same period. The serum levels of TK1, HIF-1 α and SCC were compared between study group, control group and patients with different pathological characteristics. Patients with esophageal cancer were followed up for 3 years, and the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) were recorded. Receiver operating characteristic curve was used to analyze the diagnostic efficiency of serum TK1, HIF-1 α and SCC combined detection for esophageal cancer, Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between the serum indicators, and Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the OS and PFS of patients with different serum levels of TK1, HIF-1 α and SCC. Multivariate COX regression was performed to analyze prognostic factors. **Results** Compared with the control group, the serum TK1, HIF-1 α and SCC levels in the study group increased ($P < 0.05$). The area under the

* 基金项目: 江苏省卫生健康委科研计划项目(ZD2021012)。

作者简介: 徐海军, 男, 技师, 主要从事肿瘤标志物方向研究。 Δ 通信作者, E-mail: 13901591757@163.com。

curve (AUC) of serum TK1, HIF-1 α , SCC alone and combined for diagnosis of esophageal cancer were 0.893, 0.744, 0.841, 0.922, respectively, and their combined diagnoses of esophageal cancer had the largest AUC. Serum TK1, HIF-1 α and SCC in patients with different TNM stages and differentiation stages were significantly different ($P < 0.05$). Serum TK1, HIF-1 α and SCC in patients with lymph node metastasis were higher than those without lymph node metastasis ($P < 0.05$). Serum TK1 was positively correlated with HIF-1 α and SCC levels in patients with esophageal cancer ($P < 0.05$). The survival functions of OS and PFS in TK1, HIF-1 α and SCC low expression group were better than those in high expression group ($P < 0.05$). Multivariate COX regression analysis showed that low differentiation and lymph node metastasis were independent risk factors for poor prognosis in esophageal cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum levels of TK1, HIF-1 α and SCC are increased in patients with esophageal cancer, the combined diagnosis of the three is effective. The high expression of TK1 and HIF-1 α and SCC will shorten OS and PFS.

Key words: esophageal cancer; thymidine kinase 1; hypoxia-inducible factor-1 α ; squamous cell carcinoma antigen; diagnosis; prognosis

2020 年,全球估计有 60.4 万食管癌新增病例及 54.4 万食管癌死亡病例,年龄标准化发病率及病死率分别为 6.3/10 万、5.6/10 万,其中新增病例 85% 为鳞状细胞癌,食管癌发病及死亡存在年龄、地域差异^[1]。流行病学发现,我国 2005—2016 年食管癌患病及死亡率呈现先升后降特点,疾病负担存在明显空间差异,防治需因地制宜^[2]。食管癌属于隐匿、凶险肿瘤之一,早期无特异性表现,大部分于晚期方确诊,故普遍预后不良。故早期诊断食管癌,采取针对性措施改善其预后至关重要。研究潜在的食管癌诊断及预后指标成为热点,特别是血清标志物^[3-4]。胸苷激酶 1(TK1)与细胞增殖关系密切,高水平 TK1 被发现能有效预测前列腺癌患者 30 年内死亡风险^[5]。缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)为缺氧环境下在人体等哺乳动物中广泛存在的转录因子,与肿瘤血管新生密切相关,在食管癌组织中高表达,与肿瘤转移、复发及预后不良相关^[6]。鳞状细胞癌抗原(SCC)为鳞癌诊断代表标志物之一,癌细胞异常分裂造成的细胞膜碎片可促 SCC 水平上升^[7]。根据 TK1、HIF-1 α 、SCC 在恶性肿瘤中的表达,笔者推断血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 异常表达可能与食管癌患者预后有关,但目前相关研究不多。本研究分析血清 TK1、HIF-1 α 、SCC 对食管癌的诊断价值及其与预后的相关性,以期对食管癌患者的诊断和预后改善提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 2 月至 2021 年 10 月在东部战区总医院就诊的 105 例食管癌患者作为研究组。纳入标准:(1)经影像学与病理学等检查确诊为食管癌;(2)入院前未接受任何相关治疗;(3)接受血清 TK1、HIF-1 α 及 SCC 检测,数据均齐全;(4)年龄 18~80 岁,卡氏评分 70 分以上;(5)依从性好。排除标准:(1)合并心、肾等器官严重疾病;(2)其他恶性肿瘤、复发或转移性食管癌;(3)免疫系统及消化系统疾病;(4)精神病、严重神经病变;(5)出血倾向、感染性疾病;(6)资料不全。选取同期 80 例体检健康者作为

对照组,体检结果无异常或查出的疾病与本研究目的不相关,排除标准同研究组,并排除同期参与其他研究和研究人员认为需排除的因素。研究组中男 62 例,女 43 例;年龄 18~80 岁,平均(60.24 $\pm$ 5.26)岁;体重指数 17.0~30.0 kg/m²,平均(22.46 $\pm$ 3.25) kg/m²;有吸烟史 53 例,有饮酒史 47 例;病变部位:上、中、下胸段分别为 27、41、37 例;TNM 分期:Ⅱ期 40 例,Ⅲ期 43 例,Ⅳ期 22 例;病理类型:鳞癌 95 例,腺癌 10 例;分化程度:低、中、高分化分别为 44、31、30 例;有淋巴结转移 35 例。对照组中男 45 例,女 35 例;年龄 20~76 岁,平均(58.90 $\pm$ 5.42)岁;体重指数 17.5~30.0 kg/m²,平均(22.28 $\pm$ 3.16) kg/m²;有吸烟史 37 例,有饮酒史 36 例。两组性别、年龄、体重指数、吸烟史、饮酒史比较差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经东部战区总医院医学伦理委员会审批通过。所有参与者签署知情同意书。

1.2 检测方法 于研究组入院后次日(治疗前)、对照组体检当日清晨空腹抽取肘静脉血 5 mL,3 000 r/min 离心 10 min(离心半径 8 cm),分离血清后于-80℃冰箱中保存待测。采用酶联免疫吸附试验测定血清 TK1、HIF-1 α 及 SCC 水平,试剂盒购自华瑞同康生物技术(深圳)有限公司、雅培德国有限责任公司,具体步骤按照说明书操作。

1.3 随访 采取电话、门诊随访方式对研究组患者进行随访,随访以病理活检或手术当日为起点,第 1 年内间隔 3 个月随访 1 次,第 2 年间隔半年随访 1 次,第 3 年随访 1 次,105 例研究组患者均获访 3 年,记录总生存期(OS)及无进展生存期(PFS)。

1.4 统计学处理 应用 SPSS22.0 软件分析涉及数据。计量资料满足正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较行单因素方差分析,组间两两比较行 SNK- q 检验;两组间比较行独立样本 t 检验;性别等计数资料以例数或百分率表示,行 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 TK1、HIF-1 α 及 SCC 对食管癌的诊断效能,计算曲线下面积(AUC),不同检测

指标对应 AUC 比较采用 Delong 检验。采用 Pearson 相关性分析食管癌患者血清 TK1、HIF-1α 及 SCC 的关系。采取 Kaplan-Meier 法并绘制生存曲线,行 Log-rank 检验,多因素 COX 回归分析食管癌患者预后影响因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平对比 研究组血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平均高于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

2.2 ROC 曲线分析 血清 TK1、HIF-1α、SCC 联合诊断食管癌的 AUC 最大,为 0.922,大于血清 HIF-

1α、SCC 单一检测 ($Z=4.948, 3.441$, 均 $P<0.05$),而与血清 TK1 单一检测的 AUC 差异无统计学意义 ($Z=1.932, P=0.053$)。见表 2。

表 1 两组血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平对比($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	TK1(pmol/L)	HIF-1α(ng/mL)	SCC(μg/L)
研究组	105	3.37±1.06	202.97±40.99	1.93±0.76
对照组	80	1.48±0.50	168.34±39.70	0.97±0.36
<i>t</i>		14.740	5.771	10.436
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平诊断食管癌的效能

项目	截断值	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC(95%CI)	<i>P</i>
TK1	2.40 pmol/L	0.682	81.90	86.25	0.893(0.839~0.933)	<0.001
HIF-1α	193.78 ng/mL	0.531	78.10	75.00	0.744(0.675~0.805)	<0.001
SCC	1.56 μg/L	0.574	72.38	85.00	0.841(0.781~0.891)	<0.001
3 项联合	—	0.774	92.38	85.00	0.922(0.874~0.957)	<0.001

注:—表示无数据。

2.3 不同临床病理特征食管癌患者血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平比较 不同病变部位、病理类型患者血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平对比均差异无统计学意义 ($P>0.05$);不同 TNM 分期、分化程度者血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平对比,差异均有统计学意义 ($P<0.05$),有淋巴结转移患者血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平均高于无淋巴结转移患者 ($P<0.05$)。见表 3。

表 3 不同临床病理特征食管癌患者血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平对比($\bar{x}\pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	TK1(pmol/L)	HIF-1α(ng/mL)	SCC(μg/L)
病变部位				
上胸段	27	3.33±1.35	195.19±52.53	1.64±0.74
中胸段	41	3.55±1.05	206.91±34.92	2.02±0.76
下胸段	37	3.20±0.81	204.28±37.98	2.04±0.71
TNM 分期				
Ⅱ期	40	2.70±1.13	188.16±46.16	1.64±0.74
Ⅲ期	43	3.48±0.68	206.70±30.99	2.02±0.66
Ⅳ期	22	4.37±0.61	222.59±39.93	2.28±0.78
病理类型				
鳞癌	95	3.36±1.02	202.08±39.75	1.93±0.76
腺癌	10	3.47±1.49	211.42±53.21	1.94±0.70
分化程度				
低分化	44	3.79±0.69	214.44±28.06	2.17±0.57
中分化	31	3.16±1.29	202.01±47.29	1.82±0.81
高分化	30	2.98±1.08	187.14±45.67	1.69±0.83
淋巴结转移				
有	35	3.84±0.77	217.15±33.39	2.21±0.64
无	70	3.13±1.11	195.88±42.79	1.79±0.77

2.4 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,食管癌患者血清 TK1 与 HIF-1α、SCC 水平均呈正相关

($P<0.05$)。见表 4。

表 4 食管癌患者血清 TK1、HIF-1α 与 SCC 水平的相关性

指标	TK1		HIF-1α		SCC	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
TK1	—	—	0.332	0.001	0.235	0.016
HIF-1α	0.332	0.001	—	—	0.442	<0.001
SCC	0.332	0.001	0.442	<0.001	—	—

注:—表示无数据。

2.5 预后情况 105 例患者均随访到 3 年,中位生存时间为 15 个月,根据血清指标诊断食管癌截断值为界,将食管癌患者分为 TK1 高表达组 ($TK1>2.40$ pmol/L) 与 TK1 低表达组 ($TK1\leq 2.40$ pmol/L)、HIF-1α 高表达组 ($HIF-1\alpha>193.78$ ng/mL) 与 HIF-1α 低表达组 ($HIF-1\alpha\leq 193.78$ ng/mL)、SCC 高表达组 ($SCC>1.56$ μg/L) 与 SCC 低表达组 ($SCC\leq 1.56$ μg/L)。TK1、HIF-1α 及 SCC 低表达组患者 OS 均长于 TK1、HIF-1α 及 SCC 高表达组 (Log-rank $\chi^2=5.507, 5.251, 5.245, P=0.019, 0.022, 0.022$), TK1、HIF-1α 及 SCC 低表达组患者 PFS 均长于 TK1、HIF-1α 及 SCC 高表达组 (Log-rank $\chi^2=5.097, 5.652, 5.006, P=0.024, 0.017, 0.025$)。见图 1。

2.6 食管癌患者预后 COX 回归分析 以食管癌患者 OS、PFS 为因变量 (生存期间 = t , 生存状态, 存活 = 0, 死亡 = 1), 以病变部位 (上胸段 = 0, 中胸段 = 1, 下胸段 = 2)、TNM 分期 (Ⅱ期 = 0, Ⅲ期 = 1, Ⅳ期 = 2)、病理类型 (鳞癌 = 0, 腺癌 = 1)、分化程度 (高 = 0, 中 = 1, 低 = 2)、淋巴结转移 (有 = 1, 无 = 0)、TK1 (原

值录入)、HIF-1α(原值录入)、SCC(原值录入)为自变量。多因素 COX 回归分析结果显示,低分化程度、有

淋巴结转移是影响食管癌患者 OS、PFS 的危险因素($P<0.05$)。见表 5、表 6。

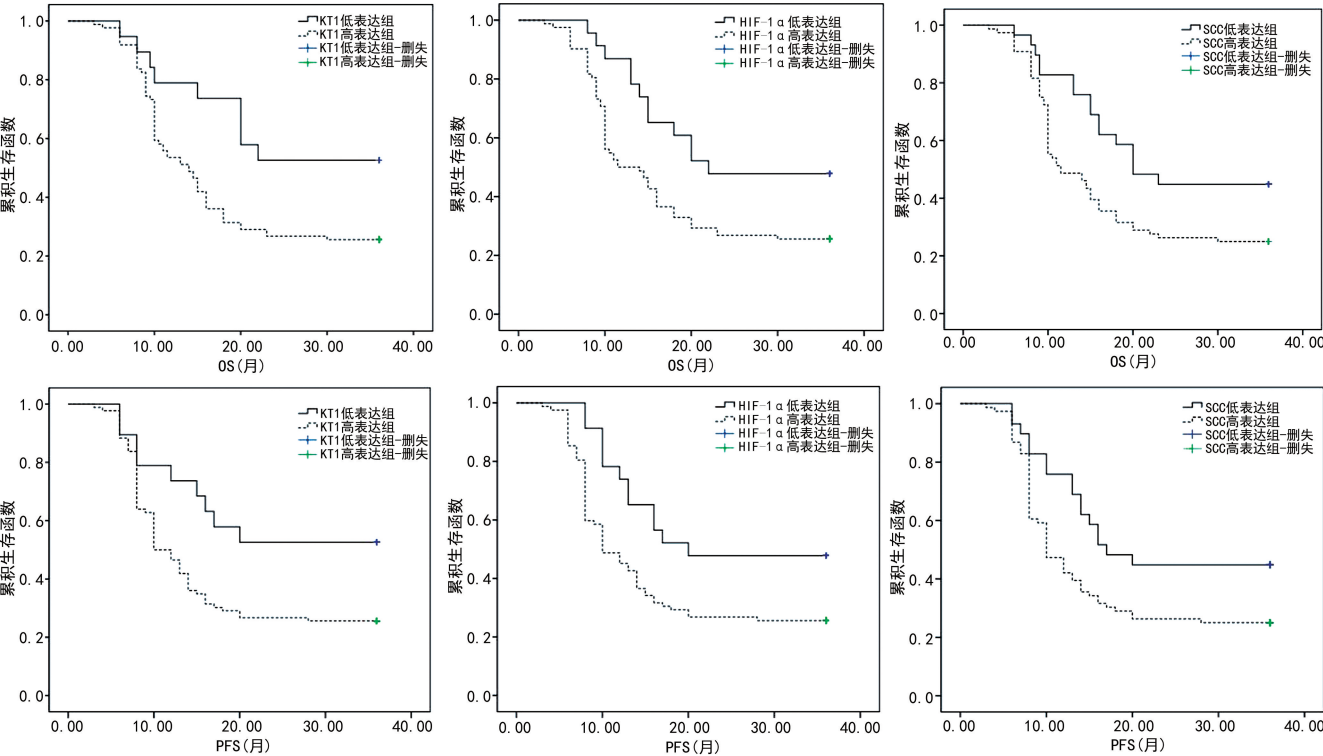


图 1 不同血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平分组患者 OS、PFS 生存曲线

表 5 食管癌患者 OS 的单因素及多因素 COX 回归分析				
自变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
病变部位				
0	1.00			
1	0.92(0.51~1.65)	0.769		
2	1.01(0.56~1.82)	0.963		
TNM 分期				
0	1.00			
1	1.83(1.06~3.14)	0.029	1.02(0.55~1.88)	0.950
2	2.54(1.36~4.76)	0.004	1.27(0.59~2.75)	0.546
病理类型				
0	1.00			
1	0.30(0.10~0.96)	0.043	0.45(0.13~1.47)	0.185
分化程度				
0	1.00			
1	1.52(0.76~3.06)	0.239	1.11(0.53~2.32)	0.784
2	4.89(2.62~9.13)	<0.001	2.67(1.30~5.47)	0.007
淋巴结转移				
0	1.00			
1	5.35(3.20~8.94)	<0.001	3.57(2.01~6.33)	<0.001
TK1	1.27(1.02~1.57)	0.029	0.98(0.73~1.33)	0.912
HIF-1α	1.01(1.00~1.01)	0.055		
SCC	1.29(0.96~1.73)	0.092		

表 6 食管癌患者 PFS 的单因素及多因素 COX 回归分析				
自变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
病变部位				
0	1.00			
1	0.96(0.53~1.73)	0.897		
2	1.07(0.59~1.92)	0.823		
TNM 分期				
0	1.00			
1	1.77(1.03~3.04)	0.040	1.00(0.53~1.86)	0.993
2	2.47(1.32~4.63)	0.005	1.27(0.57~2.83)	0.553
病理类型				
0	1.00			
1	0.31(0.10~1.00)	0.050		
分化程度				
0	1.00			
1	1.47(0.73~2.97)	0.277	1.16(0.56~2.42)	0.685
2	4.70(2.52~8.76)	<0.001	2.93(1.43~5.97)	0.003
淋巴结转移				
0	1.00			
1	4.93(2.95~8.23)	<0.001	3.36(1.87~6.03)	<0.001

注:—表示无数据。

续表 6 食管癌患者 PFS 的单因素及多因素 COX 回归分析

自变量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
TK1	1.26(1.02~1.56)	0.035	0.94(0.68~1.30)	0.702
HIF-1α	1.01(1.01~1.01)	0.046	1.00(0.99~1.01)	0.976
SCC	1.28(0.95~1.73)	0.100		

3 讨 论

食管癌具有侵袭性强、预后较差的特点,数据显示美国食管癌患者 5 年生存率仅 21%,且存在种族差异^[8]。有报道称,食管癌发病率最高地区为东亚,其中我国病例至少占全球总数的 1/2^[9]。虽然关于食管癌发病机制与治疗的相关研究获得很大成就,但仍尚无特效方案,生存率仍不高。故找寻食管癌诊断及预后相关的标志物仍是当下研究热点及难点。

肿瘤标志物于健康人体中表达通常较低,但大部分于癌症患者中上升,能反映肿瘤存在。TK1 为肿瘤细胞 DNA 合成必需前体物质,与 DNA 合成、肿瘤异常等生理病理过程密切相关,一旦肿瘤细胞至增殖期,TK1 会短时间内快速上升^[10]。HIF-1α 与氧代谢关系密切,肿瘤迅速生长致使机体代谢需求大于血管供应上限时,肿瘤结构会促进 HIF-1α 活化,造成肿瘤细胞内及附近产生缺氧环境,激活并释放 HIF-1α^[11]。SCC 多在鳞状上皮细胞膜糖蛋白结构中表达,鳞状上皮癌细胞异常增殖时会促进 SCC 释放。本研究中,相比体检健康者,食管癌患者血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平均升高,与相关报道结论一致^[12-14]。究其原因:TK1 可能通过参与食管癌肿瘤细胞增殖,发现异常信息,致使 TK1 水平上升;肿瘤细胞生长、增殖过程中可能出现缺氧状况,机体氧代谢异常,致使与之相关的 HIF-1α 高表达;人体正常状态时,SCC 多分布在鳞状细胞胞质内,肿瘤进展过程中其基因表达与调控发生异常,蛋白质合成发生紊乱,SCC 大量合成,释放到血液中明显上升^[15]。罗莉等^[12]通过 ROC 曲线发现血清 TK1>1.97 pmol/L 时,其诊断 SCC 的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.808、76.0%、85.4%,本研究结果与之相差不大,趋势一致。本研究 ROC 曲线分析可见,血清 TK1>2.40 pmol/L 时,其诊断食管癌的 AUC 为 0.893,灵敏度为 81.90%,特异度为 86.25%,提示血清 TK1 诊断食管癌的特异度较高,且随检测技术不断发展,其灵敏度有所上升。本研究中,血清 SCC>1.56 μg/L 时,其诊断食管癌的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.841、72.38%、85.00%,与陈志林等^[16]研究报道结果趋势不一致(SCC-Ag 诊断食管癌的 AUC、灵敏度、特异度分别为 0.764、81.7%、75.0%)。本研究发现 HIF-1α 诊断食管癌的 AUC 不如 TK1、SCC,虽有一定的价值,但灵敏度、特异度均

未超过 80.00%,需联合其他指标检测。本研究还将血清 TK1、HIF-1α 与 SCC 联合检测,结果显示 3 项联合诊断食管癌的 AUC 最大(0.922),能有效提高灵敏度(92.38%),特异度虽略低于 TK1,但也高达 85.00%。对此建议临床应用血清 TK1、HIF-1α 联合 SCC 诊断食管癌,以提高诊断效能。

本研究还发现,血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平与食管癌患者 TNM 分期、分化程度及淋巴结转移有关。TNM 分期越大,分化程度越低,且伴有淋巴结转移的食管癌患者,血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平越高。分析原因:TK1 被发现能产生促炎因子,趋化 T 细胞向辅助性 T 细胞 1 分化以加快肿瘤增殖、分化,进而造成肿瘤不断恶化^[17-18];HIF-1α 持续高水平有利于肿瘤细胞适应缺氧环境,可能通过上调程序性死亡配体 1 水平加速食管癌进展,促进肿瘤细胞增殖与转移^[19];SCC 可反映癌细胞浸润及黏附能力,提高癌细胞浸润患者食管壁下肌层等的概率,加快食管癌分期进展及淋巴结转移速度。有报道称,国内某省食管癌中位生存时间不超过 1 年,1 年生存率不到 50%(48.8%),5 年生存率仅有 15.11%,并且患者生存预后与性别、临床分期、分化程度等有关^[20]。陈婷等^[18]通过 Logistic 回归分析发现,术前血清 TK1 高表达是胸段食管癌患者术后复发、转移的独立危险因素。KANDA 等^[21]研究显示,术前 SCC-Ag 水平 1.1 ng/mL 是预测食管鳞状细胞癌术后复发的最佳临界值。ZHAO 等^[14]研究发现,转录激活因子 3、HIF-1α 阳性表达的食管鳞状细胞癌患者 OS、PFS 明显短于阴性表达者,二者阳性表达水平与浸润深度相关,多因素分析发现,转录激活因子 3 表达与 OS、PFS 相关,为食管鳞状细胞癌患者预后的独立危险因素,而 HIF-1α 并非其独立预后因素。本研究则结果发现,TK1、HIF-1α 及 SCC 低表达组患者 OS、PFS 均长于 TK1、HIF-1α 及 SCC 高表达组,推测血清 TK1、HIF-1α 及 SCC 水平或许可作为食管癌预后评估指标。此外,本研究通过单因素及多因素 COX 回归分析发现血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平并非食管癌患者 OS、PFS 独立危险因素,一方面可能是食管癌患者预后受分化程度、淋巴结转移影响更大,低分化、有淋巴结转移直接影响到其预后,另一方面可能与样本量较小、纳入自变量选择片面有关,可能导致结果偏倚。对此需日后扩大样本量、进行多中心研究进一步分析食管癌患者预后影响因素。

综上所述,血清 TK1、HIF-1α、SCC 水平对食管癌诊断有一定的价值,三者联合诊断效能最佳,且血清指标与食管癌患者 TNM 分期、分化程度及淋巴结转移有关,可能影响其 OS、PFS。

参考文献

[1] MORGAN E, SOERJOMATARAM I, RUMGAY H, et al.

The global landscape of esophageal squamous cell carcinoma and esophageal adenocarcinoma incidence and mortality in 2020 and projections to 2040; new estimates from GLOBOCAN 2020[J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(3): 649-658. e2.

[2] 赖少萍, 栗海媚, 刘亚文, 等. 中国食管癌时空分布特征研究[J]. *中华肿瘤杂志*, 2024, 46(7): 657-662.

[3] SUZUKI T, YAJIMA S, OKAMURA A, et al. Prognostic impact of serum SCC antigen in the 566 upfront surgery group of esophageal squamous cell carcinoma: a multi-institutional study of the Japan Esophageal Society[J]. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*, 2024, 30(1): 24-28.

[4] LI B, REN M Y, CHEN Y Z, et al. SYNGR2 serves as a prognostic biomarker and correlates with immune infiltrates in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Gene Med*, 2022, 24(8): e3441.

[5] LUNDGREN P O, TRIBUKAIT B, KJELLMAN A, et al. Serum thymidine kinase 1 concentration as a predictive biomarker in prostate cancer[J]. *Prostate*, 2022, 82(8): 911-916.

[6] HU X, LIN J, JIANG M, et al. HIF-1alpha promotes the metastasis of esophageal squamous cell carcinoma by targeting SP1[J]. *J Cancer*, 2020, 11(1): 229-240.

[7] KANIE Y, OKAMURA A, MARUYAMA S, et al. Clinical significance of serum squamous cell carcinoma antigen for patients with recurrent esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(12): 7990-7996.

[8] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. *CA Cancer J Clin*, 2023, 73(1): 17-48.

[9] HUANG J, KOULAOUZIDIS A, MARLICZ W, et al. Global burden, risk factors, and trends of esophageal cancer: an analysis of cancer registries from 48 countries [J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(1): 141.

[10] REZAC J, HANOUSKOVA L, VESELY S, et al. Serum thymidine kinase 1-potential prostate cancer biomarker: a clinical study [J]. *Anticancer Res*, 2023, 43(4): 1675-1680.

[11] WANG M, CHEN H, HE X, et al. Artemisinin inhibits the development of esophageal cancer by targeting HIF-1alpha to reduce glycolysis levels[J]. *J Gastrointest Oncol*, 2022, 13(5): 2144-2153.

[12] 罗莉, 刘玉荣, 苏磊. 食管鳞癌患者血清 TK1 与 SCCA 表达及其预后价值[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(5): 353-359.

[13] 孙永敏, 王鹏. CYFRA21-1、CA19-9、SCCAg 在食管癌诊断中的应用价值[J]. *实用癌症杂志*, 2022, 37(4): 608-610.

[14] ZHAO X, TANG YP, WANG CY, et al. Prognostic values of STAT3 and HIF-1alpha in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(8): 3351-3357.

[15] OKAMURA A, MATSUDA S, MAYANAGI S, et al. Clinical significance of pretherapeutic serum squamous cell carcinoma antigen level in patients with neoadjuvant chemotherapy for esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Ann Surg Oncol*, 2021, 28(2): 1209-1216.

[16] 陈志林, 徐秋贞, 陶禹, 等. 食管癌的 CT 及 MRI 影像表现与血清 CEA、Cyfra21-1、SCC-Ag、CA19-9 CA72-4 表达的相关性及其诊断价值分析[J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2023, 21(8): 88-91.

[17] JIANG C, ZHOU W, WANG L, et al. Association of thymidine kinase-1 with prostate cancer [J]. *Asian J Surg*, 2024, 47(2): 1302-1303.

[18] 陈婷, 秦永辉, 刘凯. 血清 DKK1、TK1 水平预测老年胸段食管癌患者根治术后复发、转移的研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(2): 239-243.

[19] SONG S, ZHANG Y, DUAN X, et al. HIF-1alpha/IL-8 axis in hypoxic macrophages promotes esophageal cancer progression by enhancing PD-L1 expression [J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(2): 358-367.

[20] 周海, 袁中琴, 岑泳村, 等. 1 635 例食管癌患者生存分析的单中心回顾性研究[J]. *昆明医科大学学报*, 2024, 45(8): 67-73.

[21] KANDA M, KOIKE M, SHIMIZU D, et al. Optimized cut-off value of serum squamous cell carcinoma antigen concentration accurately predicts recurrence after curative resection of squamous cell carcinoma of the esophagus [J]. *Ann Surg Oncol*, 2020, 27(4): 1233-1240.

(收稿日期: 2024-10-19 修回日期: 2025-02-11)

(上接第 1340 页)

[28] RYU J C, BAE J H, HA S H, et al. Hypercoagulability on thromboelastography can predict the functional outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. *Thromb Haemost*, 2023, 123(12): 1180-1186.

[29] YU G, KIM Y J, JEON S B, et al. Thromboelastography for prediction of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(9): 1772-1777.

[30] VASUDEVA K, MUNSHI A. Genetics of platelet traits in ischaemic stroke: focus on mean platelet volume and platelet count[J]. *Int J Neurosci*, 2019, 129(5): 511-522.

[31] ZHANG Y, PENG R, LI X, et al. Clopidogrel versus ticagrelor in the treatment of Chinese patients undergoing percutaneous coronary intervention: effects on platelet function assessed by platelet function tests and mean platelet volume[J]. *Thromb J*, 2021, 19(1): 97.

(收稿日期: 2024-09-29 修回日期: 2025-01-09)