

# 喉鳞状细胞癌组织中 ATF6 和 IFN- $\alpha$ 的表达与临床病理特征及预后的相关性研究

席 恺, 张苗苗, 张 曦, 张腾腾, 邢丙文

(河南科技大学临床医学院 / 河南科技大学第一附属医院耳鼻喉科, 河南洛阳 471003)

**摘要:** 目的 探讨转录激活因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 和干扰素  $\alpha$  (interferon  $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ) 在喉鳞状细胞癌 (laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC) 组织中的表达及意义。方法 选取 2015 年 3 月~2020 年 3 月于河南科技大学临床医学院/河南科技大学第一附属医院入治疗的 100 例 LSCC 患者, 收集整理其肿瘤部位、分化程度、淋巴结转移等临床病理特征; 采用免疫组织化学法检测组织中 ATF6 和 IFN- $\alpha$  的表达; 采用 Spearman 法分析 LSCC 组织中 ATF6 与 IFN- $\alpha$  表达的相关性; 用 Kaplan-Meier 法分析 LSCC 组织中 ATF6, IFN- $\alpha$  表达与患者三年生存率的关系; 采用 COX 回归分析 LSCC 患者一年死亡的影响因素。结果 ATF6 在 LSCC 组织中阳性率 (76.00%) 明显高于癌旁正常组织 (13.00%), IFN- $\alpha$  在 LSCC 组织中阳性率 (29.00%) 明显低于癌旁正常组织 (74.00%), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2=80.352, 40.536$ , 均  $P < 0.05$ ); TNM 分期为 III+IV 期、浸润深度为深层、发生淋巴结转移的 LSCC 患者 ATF6 阳性表达比例均显著高于 TNM 分期为 I+II 期、浸润深度为浅层、未发生淋巴结转移的 LSCC 患者 ( $\chi^2=7.310, 9.223, 5.123$ , 均  $P < 0.05$ )。TNM 分期为 III+IV 期、浸润深度为深层、发生淋巴结转移的 LSCC 患者 IFN- $\alpha$  阴性表达比例均显著高于 TNM 分期为 I+II 期、浸润深度为浅层、未发生淋巴结转移的 LSCC 患者 ( $\chi^2=8.564, 5.021, 5.203$ , 均  $P < 0.05$ ); LSCC 组织中 ATF6 与 IFN- $\alpha$  表达具有负相关性 ( $r=-0.415, P < 0.05$ ); ATF6 阳性表达组 LSCC 患者三年生存率 (50.00%) 显著低于 ATF6 阴性表达组 (83.33%), IFN- $\alpha$  阳性表达组 LSCC 患者三年生存率 (82.76%) 显著高于 IFN- $\alpha$  阴性表达组 (47.89%) (Log rank  $\chi^2=8.002, 10.854$ , 均  $P < 0.05$ )。ATF6 (HR=1.735, 95%CI: 1.159~2.598), IFN- $\alpha$  (HR=0.624, 95%CI: 0.439~0.886) 均是 LSCC 患者死亡的影响因素 ( $P < 0.05$ )。结论 LSCC 组织中 ATF6 阳性表达率升高、IFN- $\alpha$  阳性表达率下降, 均与患者临床病理特征及预后密切相关。

**关键词:** 喉鳞状细胞癌; 转录激活因子 6; 干扰素  $\alpha$ ; 淋巴结转移; 浸润深度; 内质网应激

**中图分类号:** R739.65; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 02-012-06

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.02.003

## Correlation of ATF6 and IFN- $\alpha$ Expression with Clinicopathological Features and Prognosis in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma

XI Kai, ZHANG Miaomiao, ZHANG Xi, ZHANG Tengting, XING Bingwen

(Department of Otolaryngology, Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology / the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology, Luoyang, Henan Luoyang, 471003, China)

**Abstract: Objective** To investigate the expression of activating transcription factor 6 (ATF6) and interferon  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) and their significance in laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC) tissue. **Methods** A total of 100 LSCC patients admitted to Clinical Medical College of Henan University of Science and Technology/the First Affiliated Hospital of Henan University of Science and Technology from March 2015 to March 2020 were selected, and their clinicopathological features such as tumor location, degree of differentiation, and lymph node metastasis were collected and organized. Immunohistochemical method was applied to detect the expression of ATF6 and IFN- $\alpha$  in tissues. Spearman method was used to analyze the correlation between ATF6 and IFN- $\alpha$  expression in LSCC tissue. Kaplan-Meier method was applied to analyze the relationship between ATF6 and IFN- $\alpha$  expression in LSCC tissue and 3-year survival rate of patients. Cox regression was used to analyze the influencing factors of 3-year mortality in LSCC patients. **Results** The positive rate of ATF6 in LSCC tissue (76.00%) was higher than that in normal tissues adjacent to cancer (13.00%), the positive rate of IFN- $\alpha$  in LSCC tissue (29.00%) was lower than that in normal tissues adjacent to cancer (74.00%), and the difference was statistically significant ( $\chi^2=80.352, 40.536$ , all  $P < 0.05$ ). The proportions of ATF6 positive expression in LSCC patients with TNM stage III+IV, deep infiltration depth, and lymph node

**基金项目:** 河南省医学科技攻关计划项目 (LHGJ20220680): 不同前庭康复时机在前庭神经炎急性期患者中的疗效分析。

**作者简介:** 席恺 (1973-), 女, 博士研究生, 主任医师, 研究方向: 喉癌, 耳鼻咽喉科学, E-mail: blossom\_2021@163.com。

metastasis were significantly higher than those in LSCC patients with TNM stage I+II, shallow infiltration depth, and no lymph node metastasis ( $\chi^2=7.310, 9.223, 5.123$ , all  $P < 0.05$ ). The proportions of IFN- $\alpha$  negative expression in LSCC patients with TNM stage III+IV, deep infiltration depth, and lymph node metastasis were significantly higher than those in LSCC patients with TNM stage I+II, shallow infiltration depth, and no lymph node metastasis ( $\chi^2=8.564, 5.021, 5.203$ , all  $P < 0.05$ ). There was a negative correlation between ATF6 and IFN- $\alpha$  expression in LSCC tissues ( $r=-0.415, P<0.05$ ). The 3-year survival rate of LSCC patients in the ATF6 positive expression group (50.00%) was significantly lower than that in the ATF6 negative expression group (83.33%), while the 3-year survival rate of LSCC patients in the IFN- $\alpha$  positive expression group (82.76%) was significantly higher than that in the IFN- $\alpha$  negative expression group (47.89%) (Log rank  $\chi^2=8.002, 10.854$ , all  $P<0.05$ ). ATF6 (HR=1.735, 95%CI: 1.159~2.598) and IFN- $\alpha$  (HR=0.624, 95%CI: 0.439~0.886) were influencing factors for the mortality of LSCC patients. **Conclusion** The positive expression rate of ATF6 increased and the positive expression rate of IFN- $\alpha$  decreased in LSCC tissues. They were closely related to the clinical pathological characteristics and prognosis of patients.

**Keywords:** laryngeal squamous cell carcinoma; activating transcription factor 6; interferon  $\alpha$ ; lymph node metastasis; infiltration depth; endoplasmic reticulum stress

喉鳞状细胞癌 (laryngeal squamous cell carcinoma, LSCC) 是出现在喉部的恶性肿瘤, 位居头颈部肿瘤第二, 具有较高的转移率和复发率<sup>[1]</sup>。目前, 治疗方法包括手术、放疗和化疗<sup>[2]</sup>。尽管治疗取得了较大进展, 但总体死亡率仍高达 50%, 患者的生活质量较差, 尤其是晚期患者<sup>[3]</sup>。临床上尚未明确 LSCC 的分子机制, 因此寻找与 LSCC 侵袭、转移相关的生物学指标, 为阐明其分子机制及临床治疗提供新的方向。转录激活因子 6 (activating transcription factor 6, ATF6) 是内质网 (endoplasmic reticulum, ER) 应激关键分子, 可促进癌细胞增殖、迁移, 在癌组织中呈高表达水平, 在非小细胞肺癌、肝癌转移过程中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。干扰素- $\alpha$  (interferon- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ) 是一种具有强效抗病毒、抗增殖和免疫调节能力的细胞因子, 在抗肿瘤治疗中具有重要作用<sup>[5]</sup>。相关研究表明<sup>[6]</sup>, IFN- $\alpha$  可通过外在信号通路、内在 ER 应激凋亡途径诱导癌细胞的凋亡。可见 ATF6, IFN- $\alpha$  均可通过 ER 应激凋亡途径参与癌症的发病过程。目前 ATF6, IFN- $\alpha$  在 LSCC 中的作用尚不清晰, 相关报道较少。因此, 推测 ATF6, IFN- $\alpha$  蛋白可能通过 ER 应激途径参与 LSCC 的发病过程, 探讨二者表达与病理参数及预后的关系, 以期对 LSCC 诊治及预后提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2015 年 3 月~2020 年 3 月于河南科技大学临床医学院 / 河南科技大学第一附属医院耳鼻喉科入院治疗的 100 例 LSCC 患者, 其中男性 83 例, 女性 17 例; 年龄 35~79 ( $58.32 \pm 8.11$ ) 岁; < 60 岁者 27 例,  $\geq 60$  岁者 73 例; 肿瘤分期为 I + II 期 25 例, III + IV 期 75 例; 肿瘤浸润未侵及浆膜层 (浅层) 48 例, 浸及浆膜层 (深层) 52 例; 发生淋巴结转移 26 例, 未发生淋巴结转移 74 例; 癌组织中 / 高分化程度 59 例, 低分化程度 41 例。纳入标准: ①经过临床病理检查确诊为 LSCC; ②

所有患者均接受喉部肿瘤切除术治疗; ③既往无相关病史; ④患者及家属知情同意。排除标准: ①伴有其他恶性肿瘤者; ②拒绝后期随访者; ③并发喉部严重感染性疾病者; ④伴有心、肝、肾功能严重损伤者; ⑤有自身免疫性、全身感染性疾病者; ⑥发生远处转移者。收集 LSCC 患者癌组织及癌旁正常组织标本。该研究通过本院医学伦理委员会批准。

**1.2 仪器与试剂** 免疫组织化学试剂盒 (上海纪宁生物科技有限公司); 10ml/dl 的甲醛 (上海钰博生物科技有限公司); 柠檬酸缓冲液 (深圳海思安生物技术有限公司); ATF6, IFN- $\alpha$  抗体 (Abcam 公司); 10ml/dl 的山羊血清 (上海博尔森生物科技有限公司); 病理石蜡切片机 (北京达科为生物技术有限公司)。

**1.3 方法** LSCC 组织和癌旁正常组织样本使用 10ml/dl 的甲醛固定 24h, 石蜡包埋、染色后进行常规石蜡切片, 厚度约为 4  $\mu\text{m}$ 。采用免疫组织化学方法检测 ATF6, IFN- $\alpha$  蛋白表达, 操作步骤严格按照说明书进行。切片置于二甲苯中脱蜡至水后, 置于 3ml/dl 过氧化氢阻断液中阻断过氧化物酶的活性, 柠檬酸缓冲液进行抗原修复 5 min, 用 10ml/dl 的山羊血清进行封闭, 孵育 10 min 后加入 ATF6 (1/1 000), IFN- $\alpha$  抗体 (1/100), 4℃孵育过夜, 复温 30 min, 加入二抗免疫组织化学试剂, 反应 40 min, PBS 反复冲洗后脱水、封片、镜检。采用半定量方法判断染色结果: 阳性细胞为胞浆或 (和) 胞膜棕黄色颗粒沉着细胞, 选取 5 个视野, 计算阳性细胞占比, 根据染色强度对 ATF6, IFN- $\alpha$  阳性表达情况进行判断。阳性细胞占比: 0 计为 0 分, 1%~10% 计为 1 分, 11%~50% 计为 2 分, 51%~80% 计为 3 分, 81%~100% 计为 4 分; 染色强度: 不着色计为 0 分, 浅黄色计为 1 分, 深黄色计为 2 分, 棕褐色计为 3 分。两项乘积  $> 4$  分判定为阳性,  $\leq 4$  分判定为阴性<sup>[7]</sup>。另外, 对所有 LSCC 患者术



后进行随访,随访时间为3年,以患者具体死亡时间或2023年3月31日为截止时间,记录患者存活时间,随访率为100%。

1.4 统计学分析 采用SPSS 25.0软件对数据进行处理分析,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用 $\chi^2$ 检验进行分析ATF6, IFN- $\alpha$ 在LSCC组织及癌旁正常组织中的表达情况,及与临床病理特征的关系;采用Spearman法分析LSCC组织ATF6与IFN- $\alpha$ 表达的相关性;采用Kaplan-Meier法分析LSCC组织ATF6, IFN- $\alpha$ 表达与患者预后的关系;采用COX

回归分析LSCC患者预后的影响因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 LSCC组织中ATF6, IFN- $\alpha$ 表达 ATF6在LSCC组织中的阳性率[76.00% (76/100)]明显高于癌旁正常组织中的阳性率[13.00% (13/100)], IFN- $\alpha$ 在LSCC组织中的阳性率[29.00% (29/100)]明显低于癌旁正常组织中的阳性率[74.00% (74/100)],差异具有统计学意义( $\chi^2=80.352$ , 40.536, 均 $P < 0.05$ )。见图1。

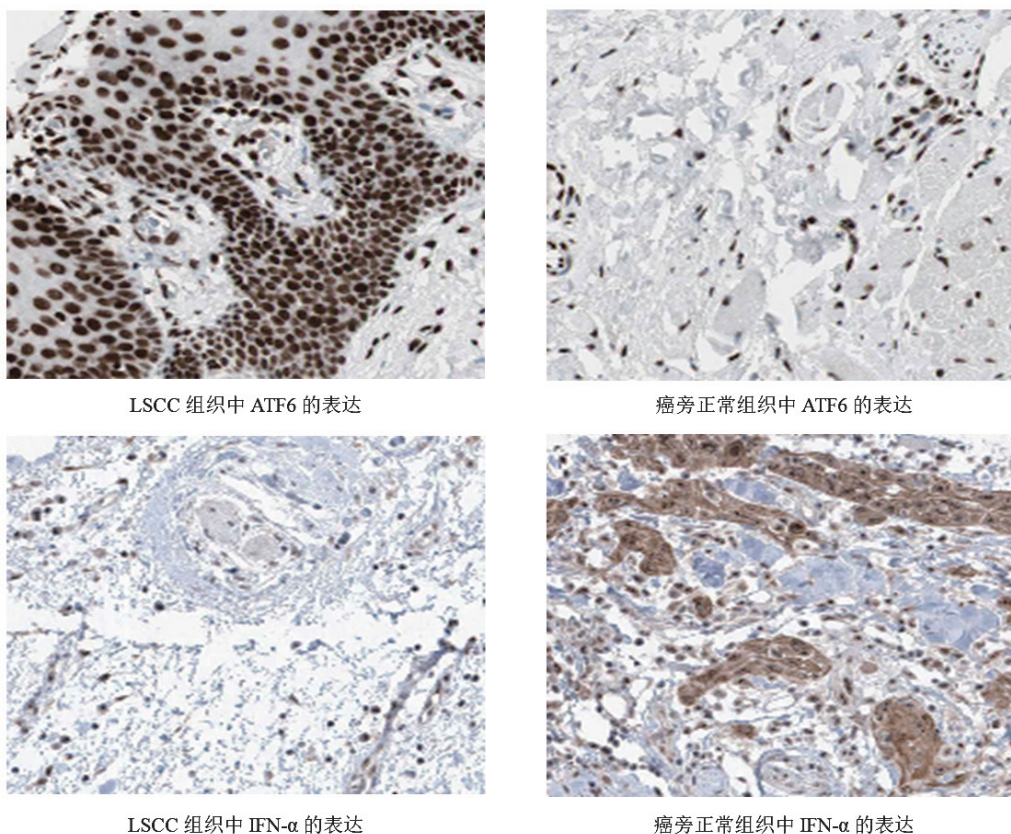


图1 ATF6和IFN- $\alpha$ 蛋白在LSCC组织和癌旁正常组织中的表达(免疫组织化学染色,  $\times 100$ )

2.2 LSCC组织中ATF6, IFN- $\alpha$ 表达与临床病理特征的关系 见表1。不同性别、年龄、肿瘤部位、分化程度的LSCC患者ATF6, IFN- $\alpha$ 表达比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。TNM分期为III+IV期、浸润深度为深层、发生淋巴结转移的LSCC患者ATF6阳性表达比例均显著高于TNM分期为I+II期、浸润深度为浅层、未发生淋巴结转移的LSCC患者(均 $P < 0.05$ )。TNM分期为III+IV期、浸润深度为深层、发生淋巴结转移的LSCC患者IFN- $\alpha$ 阴性表达比例均显著高于TNM分期为I+II期、浸润深度为浅层、未发生淋巴结转移的LSCC患者(均 $P < 0.05$ )。

2.3 LSCC组织中ATF6阳性表达与IFN- $\alpha$ 阳性表达的相关性 ATF6, IFN- $\alpha$ 均为阳性表达者14例,

ATF6为阳性表达且IFN- $\alpha$ 为阴性表达者62例, ATF6, IFN- $\alpha$ 均为阴性表达者9例, ATF6为阴性表达且IFN- $\alpha$ 为阳性表达者15例。经Spearman等级相关性分析显示, ATF6与IFN- $\alpha$ 表达在LSCC组织中具有负相关性( $r=-0.415$ ,  $P < 0.05$ )。2.4 ATF6, IFN- $\alpha$ 阳性与LSCC患者三年生存率的关系 见图2。采用Kaplan-Meier法分析ATF6, IFN- $\alpha$ 表达与LSCC患者预后的关系, ATF6阳性表达组患者三年生存率[50.00% (38/76)]显著低于ATF6阴性表达组三年生存率[83.33% (20/24)] ( $\text{Log rank } \chi^2=8.002$ ,  $P < 0.05$ ); IFN- $\alpha$ 阳性表达组患者三年生存率[82.76% (24/29)]显著高于IFN- $\alpha$ 阴性表达组三年生存率[47.89% (34/71)] ( $\text{Log rank } \chi^2=10.854$ ,  $P < 0.05$ )。

表 1 LSCC 组织中 ATF6, IFN- $\alpha$ 表达与患者临床病理特征的关系 [n ( % ) ]										
类别		n	ATF6		$\chi^2$	P	IFN- $\alpha$		$\chi^2$	P
			阳性表达 (n=76)	阴性表达 (n=24)			阳性表达 (n=29)	阴性表达 (n=71)		
性别	男	83	65 (78.31)	18 (21.69)	1.432	0.231	22 (26.51)	61 (73.49)	1.475	0.225
	女	17	11 (64.71)	6 (35.29)			7 (41.18)	10 (58.82)		
年龄 (岁)	< 60	27	20 (74.07)	7 (25.93)	0.075	0.784	11 (40.74)	16 (59.26)	2.476	0.116
	$\geq$ 60	73	56 (76.71)	17 (23.29)			18 (24.66)	55 (75.34)		
肿瘤部位	声门型	49	38 (77.55)	11 (22.45)	0.356	0.551	14 (28.57)	35 (71.43)	1.408	0.235
	声门上型	45	34 (75.56)	11 (24.44)			12 (26.67)	33 (73.33)		
	声门下型	6	4 (66.67)	2 (33.33)			3 (50.00)	3 (50.00)		
TNM 分期	I+II 期	25	14 (56.00)	11 (44.00)	7.310	0.007	13 (52.00)	12 (48.00)	8.564	0.003
	III+IV 期	75	62 (82.67)	13 (17.33)			16 (21.33)	59 (78.67)		
浸润深度	浅层	48	30 (62.50)	18 (37.50)	9.223	0.002	19 (39.58)	29 (60.42)	5.021	0.025
	深层	52	46 (88.46)	6 (11.54)			10 (19.23)	42 (80.77)		
淋巴结转移	无	74	52 (70.27)	22 (29.73)	5.123	0.024	26 (35.14)	48 (64.86)	5.203	0.023
	有	26	24 (92.31)	2 (7.69)			3 (11.54)	23 (88.46)		
分化程度	中 / 高分化	59	41 (69.49)	18 (30.51)	3.342	0.068	21 (35.59)	38 (64.41)	3.038	0.081
	低分化	41	35 (85.37)	6 (14.63)			8 (19.51)	33 (80.49)		

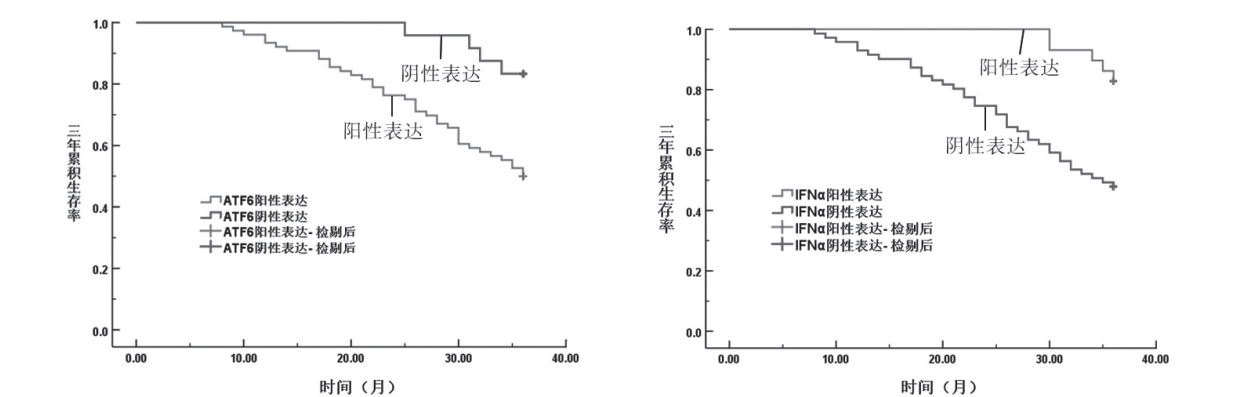


图 2 ATF6, IFN- $\alpha$  表达与 LSCC 患者三年累积生存率的关系

2.5 多因素 COX 回归分析 LSCC 患者三年死亡的影响因素 见表 2。以 LSCC 患者三年内是否死亡为因变量 (死亡=1, 生存=0), 以 ATF6 (高表达=1, 低表达=0)、IFN- $\alpha$  (高表达=1, 低表达=0)、TNM 分期 (III+IV 期=1, I+II 期=0)、淋巴结转移 (发生=1, 未发生=0)、浸润深度 (深层=1, 浅层=0) 为自变量进行多因素 COX 回归分析, 结果显示, ATF6, IFN- $\alpha$  是 LSCC 患者三年死亡的影响因素 (均  $P < 0.05$ )。

表 2 多因素 COX 回归分析 LSCC 患者三年死亡的影响因素						
影响因素	$\beta$	SE	Wald	P	HR	95%CI
ATF6	0.551	0.206	7.155	0.007	1.735	1.159~2.598
IFN- $\alpha$	-0.472	0.179	6.941	0.008	0.624	0.439~0.886
TNM 分期	0.237	0.152	2.424	0.119	1.267	0.941~1.707
淋巴结转移	0.466	0.272	2.938	0.087	1.594	0.935~2.717
浸润深度	0.331	0.198	2.802	0.094	1.393	0.945~2.053

3 讨论 喉癌占头颈部恶性肿瘤的 13.9%, 仅次于鼻咽癌、鼻腔癌, 占全身恶性肿瘤的 5.7%~7.6%。喉癌分为原发性喉癌与继发性喉癌, 原发性喉癌的病理类型主要以鳞状细胞癌最为常见, 其他类型占极少部分<sup>[8]</sup>。LSCC 大多数为恶性, 早期容易出现侵袭、转移, 多数患者确诊时已发展为晚期, 严重危害人们生命安全。LSCC 与饮酒、吸烟、咽喉反流等因素有关, 但至今病因尚不明确, 因此给治疗带来极大困难。尽管早期 LSCC 治疗结果令人满意, 但对



于晚期患者治疗预后并不理想,患者五年内的生存率仅为64%,加上其潜在的高发病率和低治愈率,给治疗带来极大挑战<sup>[9]</sup>。因此,临床上仍需要寻找新的生物标志物用于早期诊断及预后评估,这对日后LSCC的治疗具有重要意义。

癌细胞暴露于各种内在和外压压力下,会引起内质网功能紊乱、Ca<sup>2+</sup>通道平衡失调等一系列的ER应激,因此会激活多种适应性反应以适应生存<sup>[10]</sup>。癌细胞的存活、功能强烈依赖于ER稳态<sup>[4]</sup>,当ER应激无法缓解时,未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR)则会诱导细胞凋亡<sup>[11]</sup>。研究表明,ER应激参与LSCC细胞凋亡过程<sup>[12]</sup>,而激活转录因子6(activation of transcription factor 6, ATF6)是ER应激导致癌细胞凋亡的重要信号蛋白<sup>[13]</sup>。有研究指出,激活ATF6相关信号通路可促进结直肠癌侵袭、迁移及ER应激<sup>[15]</sup>。KANG等人<sup>[16]</sup>发现,p62诱导的癌症相关成纤维细胞激活通过核因子E2相关因子2(nuclear factor E2-related factor 2, Nrf2)/ATF6途径促进原发性肺腺癌的发生。研究指出,ATF6在非小细胞肺癌患者转移灶中的表达远远高于原发性肿瘤,在癌症转移过程中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,在LSCC组织中ATF6阳性率明显高于癌旁正常组织。提示,ATF6在LSCC组织中呈高表达水平,参与了LSCC发生、发展。分析原因,ATF6可能通过ER应激途径介导LSCC癌细胞的凋亡。不少研究证实通过比较相关指标与临床病理特征的相关性,可反映该指标与癌症恶性程度的关系<sup>[17-18]</sup>。本研究发现,TNM分期为III+IV期、浸润深度为深层、发生淋巴结转移的LSCC患者ATF6阳性表达比例高于TNM分期为I+II期、浸润深度为浅层、未发生淋巴结转移的LSCC患者。再次证实ATF6可能与肿瘤恶性程度有关,ATF6蛋白表达增加可促进病情发展。这可能是由于ATF6是重要的自我平衡调节因子,其调节作用与所在特异性细胞和组织有关,ATF6信号通路异常可促进包括癌症在内的多种疾病状态的病理进程。

IFN- $\alpha$ 具有多种生物学特性,包括抗增殖、抗病毒、刺激不同宿主免疫细胞的细胞毒性、诱导促凋亡基因/蛋白质等<sup>[19]</sup>。刘美君等<sup>[20]</sup>人发现,在肝细胞癌中IFN- $\alpha$ 可诱导癌细胞的凋亡、抑制肝癌细胞增殖及迁移。TIRONE等<sup>[21]</sup>人报道,IFN- $\alpha$ 通过激活ER应激和诱导内在线粒体信号通路促进宫颈癌细胞凋亡。由此可见,IFN- $\alpha$ 介导的癌细胞凋亡与内在ER应激密切相关。但是对于IFN- $\alpha$ 是否参与LSCC发生、发展过程还未可知,本研究结果显示,IFN- $\alpha$ 在LSCC组织中阳性率明显低

于癌旁正常组织中阳性率。提示IFN- $\alpha$ 可能通过介导ER应激促进LSCC的凋亡,抑制癌细胞增殖和侵袭。另外,IFN- $\alpha$ 表达与TNM分期、浸润深度、淋巴结转移有关,提示IFN- $\alpha$ 可能与LSCC恶性程度密切相关。另外,本研究还发现ATF6与IFN- $\alpha$ 表达在LSCC组织中具有负相关关系。提示ATF6可能作为促癌因子,IFN- $\alpha$ 可能作为抑癌因子参与LSCC进程。IFN- $\alpha$ 通过直接杀死肿瘤细胞,组织肿瘤病灶内血管的再生,其还是一种免疫抑制剂,通过免疫应答反应清除肿瘤细胞。IFN- $\alpha$ 也可作为化疗药物对癌症患者进行化疗,谢森等<sup>[22]</sup>发现IFN- $\alpha$ 膀胱灌注化疗治疗浅表性膀胱癌时,可显著降低患者复发率,并且在不增加不良反应风险的基础上减少患者死亡率。本研究对入组患者进行三年随访发现,ATF6阳性表达组、IFN- $\alpha$ 阴性表达组LSCC患者生存率低于ATF6阴性表达组、IFN- $\alpha$ 阳性表达组。COX多因素分析显示,ATF6,IFN- $\alpha$ 均是LSCC患者死亡的影响因素。提示,ATF6和IFN- $\alpha$ 与患者预后关系密切,可较好地诊断LSCC患者预后。

综上所述,LSCC组织中ATF6阳性表达率升高、IFN- $\alpha$ 阳性表达率下降,与患者临床病理特征及三年生存关系密切,可能在癌细胞发展过程中起重要作用,有可能成为预测LSCC患者三年存活的生物标志物。本研究还存在一些不足之处:存在样本量偏少,只选取同一家医院病例,未检测其他指标进行对比,未深入讨论ATF6和IFN- $\alpha$ 在LSCC中的具体参与机制,后续会加大样本量及取样范围进行更深层次的研究。

#### 参考文献:

- [1] 崔力方,曲丛玲,赵洪禹,等.喉鳞状细胞癌组织HPV16和p16表达的临床意义[J].中华肿瘤防治杂志,2021,28(9):661-667.  
CUI Lifang, QU Congling, ZHAO Hongyu, et al. Clinical significance of HPV16 and p16 expression in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Chinese Journal of Cancer Prevention and Treatment, 2021, 28(9): 661-667.
- [2] SEEBAUER C T, HACKENBERG B, GROSSE J, et al. Routine restaging after primary non-surgical treatment of laryngeal squamous cell carcinoma-a review[J]. Strahlentherapie und Onkologie, 2021, 197(3): 167-176.
- [3] DUBEY P, GUPTA R, MISHRA A, et al. Evaluation of correlation between CD44, radiotherapy response, and survival rate in patients with advanced stage of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)[J]. Cancer Medicine, 2022, 11(9): 1937-1947.
- [4] 马炜祥,张婷婷,崔凤针,等.内质网应激关键分子ATF6 $\alpha$ 在癌症中作用的研究进展[J].华中科技大学

- 学报(医学版), 2022, 51(2): 241-246, 253.
- MA Weixiang, ZHANG Tingting, CUI Fengzhen, et al. Role of endoplasmic reticulum stress key molecule ATF6 $\alpha$  in cancer development[J]. Acta Medicinæ Universitatis Scientiæ et Technologiæ Huazhong(Medical Edition), 2022, 51(2): 241-246, 253.
- [5] BLAAUBOER A, SIDERAS K, VAN EIJCK C H J, et al. Type I interferons in pancreatic cancer and development of new therapeutic approaches[J]. Critical Reviews in Oncology Hematology, 2021, 159: 103204.
- [6] GRILO A L, MANTALARIS A. Apoptosis: a mammalian cell bioprocessing perspective[J]. Biotechnology Advances, 2019, 37(3): 459-475.
- [7] 彭丽娜, 武川军, 冯志星, 等. IDO1 和 IL-10 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系研究[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(1): 69-74.
- PENG Lina, WU Chuanjun, FENG Zhixing, et al. Expression of IDO1 and IL-10 in laryngeal squamous cell carcinoma and their relationship with clinicopathological features and prognosis[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(1): 69-74.
- [8] VAN DEN BOSCH S, CZERWINSKI M, GOVERS T, et al. Diagnostic test accuracy of sentinel lymph node biopsy in squamous cell carcinoma of the oropharynx, larynx, and hypopharynx: A systematic review and meta-analysis[J]. Head & Neck, 2022, 44(11): 2621-2632.
- [9] 冯成敏, 朱鑫, 程瑶, 等. 喉鳞状细胞癌组织中 MUC13 的表达及临床意义[J]. 川北医学院学报, 2023, 38(2): 160-164.
- FENG Chengmin, ZHU Xin, CHENG Yao, et al. Expression and clinical significance of MUC13 in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Journal of North Sichuan Medical College, 2023, 38(2): 160-164.
- [10] MADDEN E, LOGUE S E, HEALY S J, et al. The role of the unfolded protein response in cancer progression: From oncogenesis to chemoresistance[J]. Biology of the Cell, 2019, 111(1): 1-17.
- [11] COLEMAN O I, HALLER D. ER stress and the UPR in shaping intestinal tissue homeostasis and immunity[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 2825.
- [12] PENG Fusen, ZHANG Hailin, DU Youhong, et al. Cetuximab enhances cisplatin-induced endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis in laryngeal squamous cell carcinoma cells by inhibiting expression of TXNDC5[J]. Molecular Medicine Reports, 2018, 17(3): 4767-4776.
- [13] 李倩, 范妤, 史晓燕, 等. 内质网应激诱导的自噬在肝脏疾病中的研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(7): 876-887.
- LI Qian, FAN Yu, SHI Xiaoyan, et al. Research progress of endoplasmic reticulum stress-induced autophagy in liver diseases[J]. Chinese Bulletin of Life Sciences, 2021, 33(7): 876-887.
- [14] JEON Y J, KIM T, PARK D, et al. MiRNA-mediated TUSC3 deficiency enhances UPR and ERAD to promote metastatic potential of NSCLC[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 5110.
- [15] LI Ruohan, ZHOU Huaixiang, LI Mingzhe, et al. Gremlin-1 promotes colorectal cancer cell metastasis by activating ATF6 and inhibiting ATF4 pathways[J]. Cells, 2022, 11(14): 2136.
- [16] KANG J I, KIM D H, SUNG K W, et al. p62-induced cancer-associated fibroblast activation via the Nrf2-ATF6 pathway promotes lung tumorigenesis[J]. Cancers, 2021, 13(4): 864.
- [17] 柳青, 田娜, 王慧杰. 食管癌患者血清中血管内皮生长因子和胰岛素样生长因子-1 表达及其与临床病理特征的关系[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(1): 54-56, 67.
- LIU Qing, TIAN Na, WANG Huijie. The expression of VEGF and IGF-1 in esophageal cancer and its clinical significance[J]. The Practical Journal of Cancer, 2022, 37(1): 54-56, 67.
- [18] 姜秋利, 鲁华东, 郑景妹, 等. 结直肠癌组织中 RREB1 和 ANKRD1 的表达与临床病理特征和预后的相关性研究[J]. 现代检验医学杂志, 2023, 38(1): 16-21.
- JIANG Qiuli, LU Huadong, ZHENG Jingmei, et al. Correlation between the expression of RREB1 and ANKRD1 and clinicopathological features and prognosis in colorectal cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2023, 38(1): 16-21.
- [19] SHI Weiye, YAO Xu, FU Yu, et al. Interferon- $\alpha$  and its effects on cancer cell apoptosis[J]. Oncology Letters, 2022, 24(1): 235.
- [20] 刘美君, 丁治国, 陈晓珩, 等. 参芪注射液协同 IFN- $\alpha$  抑制肝癌细胞体外增殖、迁移能力和侵袭性的研究[J]. 中国现代普通外科进展, 2022, 25(12): 925-927, 932.
- LIU Meijun, DING Zhiguo, CHEN Xiaohang, et al. Shenqi Fuzheng injection combined with interferon alpha on the proliferation and invasiveness of hepatocellular carcinoma cells in vitro[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2022, 25(12): 925-927, 932.
- [21] TIRONE N R, CAMPOS C G, FERREIRA K J A, et al. Pathways of IFN- $\alpha$  activation in patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)[J]. Revista Brasileira De Ginecologia e Obstetricia, 2021, 43(9): 682-689.
- [22] 谢森, 沙文, 崔庆明, 等. 等离子电切术联合丝裂霉素 C 及干扰素- $\alpha$  膀胱灌注化疗治疗浅表性膀胱癌的疗效及预后分析[J]. 癌症进展, 2020, 18(2): 195-197.
- XIE Miao, SHA Wen, CUI Qingming, et al. Efficacy and prognosis of plasmakinetic resection combined with intravesical instillation of mitomycin C and interferon- $\alpha$  in the treatment of superficial bladder cancer[J]. Oncology Progress, 2020, 18(2): 195-197.

收稿日期: 2023-08-25

修回日期: 2023-10-18