

• 临床研究 •

TNFRSF4 在喉鳞状细胞癌中的表达
及与临床病理特征、预后的关系

饶兴旺, 朱凯铨, 尹倩, 李贺, 林刃舆

【摘要】目的 探究肿瘤坏死因子受体超家族成员 4(TNFRSF4)在喉鳞状细胞癌(LSCC)中的表达情况,并分析其与患者临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取 2023 年 1 月至 2024 年 1 月温州医科大学附属第一医院收治的 60 例 LSCC 患者为研究对象。收集患者的肿瘤组织和癌旁组织,检测 TNFRSF4 的表达。根据肿瘤组织中 TNFRSF4 的表达分为阴性表达组和阳性表达组,比较两组临床病理特征差异,构建 Kaplan-Meier 曲线分析 TNFRSF4 表达与患者预后的关系。**结果** 与癌旁组织相比,喉癌组织中 TNFRSF4 表达水平显著升高($P < 0.05$)。TNFRSF4 的表达与患者的淋巴结转移、分化程度及 TNM 分期有关(均 $P < 0.05$)。TNFRSF4 阴性表达组累积生存率高于 TNFRSF4 阳性表达组($P < 0.05$)。COX 回归分析显示,TNM 分期、TNFRSF4 表达是影响 LSCC 患者预后的因素(均 $P < 0.05$)。**结论** TNFRSF4 在 LSCC 组织中高表达,并与患者临床病理特征及预后密切相关,TNFRSF4 可能参与了 LSCC 的疾病进展。

【关键词】 TNFRSF4; 喉鳞状细胞癌; 临床病理特征; 预后

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.04.011

【中图分类号】 R739.65 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2025)04-0371-04

喉鳞状细胞癌(larynx squamous cell carcinoma, LSCC)是一种常见的头颈部恶性肿瘤,近年来其发病年龄呈现逐渐降低的趋势^[1]。LSCC 患者常表现为咳嗽、咳血、声音嘶哑及吞咽困难等,对患者正常呼吸和发声均带来了不利影响^[2]。目前 LSCC 患者的手术治疗取得了不错的效果,但仍有部分患者存在预后不佳的情况,尤其在晚期患者中,5 年生存率较低^[3-4]。因此,寻找具有预后价值的肿瘤检测指标尤为重要。肿瘤坏死因子受体超家族 4(tumor necrosis factor receptor superfamily 4, TNFRSF4)是一个重要的免疫调节分子,在 T 细胞活化过程中发挥着重要作用^[5]。TNFRSF4 的激活被发现与恶性肿瘤有关,可促进肿瘤特异性 T 细胞的活化、改变抗肿瘤免疫反应,甚至会影响患者的预后^[6-8]。然而,关于 TNFRSF4 在 LSCC 中的具体作用及其与患者预后之间关系的尚未明确。本研究回顾性分析 60 例 LSCC 患者的临床资料,拟探讨 TNFRSF4 在 LSCC 中的表达及与患者临床病理特征、预后的关系,现报

道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2023 年 1 月至 2024 年 1 月温州医科大学附属第一医院收治的 LSCC 患者 60 例。纳入标准:(1)经病理学证实为 LSCC^[9];(2)行手术治疗;(3)患者的临床资料、随访结果完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)术前接受放化疗等其他任何形式的治疗;(3)失访或随访结果不清晰;(4)住院期间死亡。本研究获得温州医科大学附属第一医院临床研究伦理委员会批准,免除/豁免知情同意。

1.2 方法 所有患者均行手术治疗,术中收集患者部分癌组织及癌旁组织,免疫组织化学法检测 TNFRSF4 表达情况。使用 10%甲醛对标本进行固定,石蜡包埋切片,切片厚度 4 μm ,将鼠 TNFRSF4 一抗(Abcam 公司,ab256721)按照 1:100 稀释并孵育过夜,二氨基联苯胺(DAB)显色,苏木精复染,酒精梯度脱水后封片,在光学显微镜下观察样本染色情况。采用半定量法对染色结果进行评定,阳性细胞数评分与阳性染色评分相乘得到最终评分,最终评分在 4 分以下为阴性表达,4 分及以上为阳性表达。

基金项目: 温州市基础性科研项目(Y20220853)

作者单位: 325000 浙江省温州,温州医科大学附属第一医院

通信作者: 饶兴旺,Email:raoxingwang005@163.com

根据癌组织中 TNFRSF4 的表达情况分为 TNFRSF4 阴性组、TNFRSF4 阳性组,比较两组性别、年龄、吸烟、淋巴结转移、分化程度、TNM 分期及临床分型等。

1.3 随访 通过电话、门诊、微信或复查等方式进行随访,终点包括术后复发、转移或死亡。末次随访时间为 2024 年 10 月。

1.4 统计方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,绘制 Kaplan-Meier 曲线观察 TNFRSF4 不同表达水平患者的生存情况,预后的影响因素采用 Cox 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TNFRSF4 的表达水平 与癌旁组织相比,喉癌组织中 TNFRSF4 的阳性表达率升高 ($\chi^2=48.62, P < 0.05$),见表 1。

2.2 TNFRSF4 的表达与临床病理特征的关系 根据肿瘤组织 TNSRSF4 的表达情况分为 TNFRSF4 阳性组(46 例)和 TNFRSF4 阴性组(14 例)。两组淋巴结转移、分化程度及 TNM 分期差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 2。

2.3 生存情况分析 TNFRSF4 阳性组随访 5.6 ~ 12 个月,中位随访时间 7.1 个月,随访期间死亡 11 例,累积生存率 76.09%。TNFRSF4 阴性组随访 8.8 ~ 12 个月,中位随访时间 10.2 个月,随访期间死亡 2 例,累积生存率为 85.71%。TNFRSF4 阴性组患者的累积生存率高于 TNFRSF4 阳性组($P < 0.05$),见图 1。

2.4 影响 LCSS 患者预后的 COX 分析 以 LCSS 患者预后结局为因变量(预后良好=0,预后不良=1),淋巴结转移(否=0,是=1)、分化程度(高、中分化=0,低分化=1)、TNM 分期(I ~ II 期=0,III ~ IV 期=1)、TNFRSF4 表达(阴性表达=0,阳性表达=1)为自变量,进行单因素及多因素 COX 回归分析,结果显示, TNM 分期、TNFRSF4 表达是影响 LCSS 患者预后的因素(均 $P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

近年来,随着医疗技术的进步,LSCC 的治疗在

表 1 TNFRSF4 的表达水平			例(%)
组别	例数	阳性	阴性
肿瘤组织	60	46(76.67)	14(23.33)
癌旁组织	60	8(13.33)	52(86.67)

表 2 TNFRSF4 的表达与临床病理特征的关系				例(%)
指标	TNFRSF4 阳性组 (n=46)	TNFRSF4 阴性组 (n=14)	χ^2 值	P 值
性别			0.02	> 0.05
男	32(69.57)	10(71.43)		
女	14(30.43)	4(28.57)		
年龄			0.16	> 0.05
≤60 岁	17(36.96)	6(42.86)		
> 60 岁	29(63.04)	8(57.14)		
吸烟			1.86	> 0.05
是	26(56.52)	5(35.71)		
否	20(43.48)	9(64.29)		
淋巴结转移			5.48	< 0.05
是	35(76.09)	6(42.86)		
否	11(23.91)	8(57.14)		
分化程度			5.87	< 0.05
高、中分化	30(65.22)	4(28.57)		
低分化	16(34.78)	10(71.43)		
TNM 分期			9.50	< 0.05
I ~ II 期	12(26.09)	10(71.43)		
III ~ IV 期	34(73.91)	4(28.57)		
临床分型			0.06	> 0.05
声门型	28(60.87)	8(57.14)		
声门上型	12(26.09)	4(28.57)		
声门下型	6(13.04)	2(14.29)		

表 3 影响 LCSS 患者预后的 COX 分析

指标	单因素分析			多因素分析		
	HR 值	95%CI	P 值	HR 值	95%CI	P 值
淋巴结转移	1.06	0.894 ~ 1.212	> 0.05			
分化程度	1.13	1.003 ~ 1.337	> 0.05			
TNM 分期	1.63	1.461 ~ 1.988	< 0.05	1.76	1.387 ~ 1.996	< 0.05
TNFRSF4	2.01	1.758 ~ 2.452	< 0.05	2.25	2.085 ~ 2.668	< 0.05

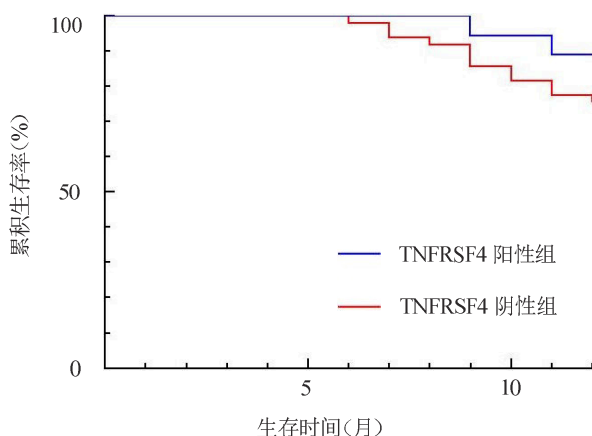


图 1 Kaplan-Meier 曲线

局部控制和生存期延长方面取得了极大的进展,患者的总生存期也得以延长^[10]。但由于 LSCC 患者患病初期症状多表现为喉咙不适、声音嘶哑等,易被忽视,就诊时往往疾病已经发展到较为严重的阶段,预后较差^[11]。已有研究表明 TNFRSF4 与多种恶性肿瘤中的预后相关,但关于 TNFRSF4 与 LSCC 之间关系的研究仍相对有限。鉴于此,本研究通过分析 TNFRSF4 在 LSCC 中的表达,探讨其与患者临床病理特征、预后的相关性。

TNFRSF4 是一个细胞表面受体,通过与配体 OX40L 结合激活 NF- κ B、MAPK 等信号通路发挥作用,可促进 T 细胞的存活和增殖,增强 T 细胞的效应功能^[12]。研究显示,TNFRSF4 在肿瘤组织中的表达明显高于正常组织,其与多种临床变量间均显示出一定的关联,在癌症进展中有重要作用^[13]。头颈部鳞状细胞癌的其他亚型中,TNFRSF4 被报道与患者的预后独立相关,提示其可作为头颈部鳞状细胞癌的标志物^[14]。本研究也得到了类似的结果,喉癌组织中 TNFRSF4 的阳性表达率高于癌旁组织,与上述研究结果相符,说明 TNFRSF4 可能参与了 LSCC 的发生。本研究对比不同 TNFRSF4 表达患者的临床病理特征,结果显示, TNFRSF4 的表达可能不受性别、年龄、吸烟与否及临床分型的影响,而与淋巴结

转移、分化程度及 TNM 分期有关(均 $P < 0.05$),这提示 TNFRSF4 的表达可能与肿瘤进展密切相关。究其原因,TNFRSF4 与配体的相互作用可以影响肿瘤微环境中免疫细胞的比例和功能,如调节性 T 细胞(Tregs)的增加会抑制效应 T 细胞的功能,从而降低对肿瘤细胞的有效攻击,更有利于肿瘤细胞的生存和生长;巨噬细胞、中性粒细胞等的比例降低可能会促进炎症环境的形成,从而更有利于肿瘤细胞的增殖等^[15-16]。研究显示^[17-18],TNFRSF4 的高表达与多种恶性肿瘤患者较差的生存率有关,表明 TNFRSF4 可能是潜在的预后标志物。本研究结果显示 TNFRSF4 阳性组累积生存率低于阴性组,且 COX 回归分析也显示 TNFRSF4 表达是影响喉鳞状细胞癌患者预后的因素(均 $P < 0.05$),这说明 TNFRSF4 表达的改变与 LSCC 患者预后有关,对 LSCC 患者的预后可能具有一定预测价值。在癌症环境中,TNFRSF4 的信号传导可能促进了免疫逃避机制的发生,影响免疫细胞之间的相互作用,使肿瘤细胞能够避免被免疫系统识别和清除,从而促进肿瘤的生长和转移;另外, TNFRSF4 也可能影响了细胞凋亡途径,以促进肿瘤细胞的增殖,从而影响疾病的进展^[19]。具体而言, TNFRSF4 可能通过激活 NF- κ B 通路上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,同时抑制促凋亡因子 BAX 的活性,这为联合靶向治疗提供了新的方向,也可能是未来机制研究的重要切入点^[20]。

本研究的不足之处在于纳入样本量少且具有区域性,后续将通过扩大样本量、开展多中心的研究验证本研究结论,并通过体外细胞学和动物模型研究进一步探讨可能的作用机制。

综上所述,LSCC 患者癌组织中 TNFRSF4 阳性表达升高,与患者临床病理特征及预后有关, TNFRSF4 可能参与了 LSCC 的疾病进展。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 饶兴旺、尹倩:实验操作、论文撰写;饶兴旺、朱凯铨:数据整理、统计学分析;林刃舆、李贺:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] QI K Y, LI G Q, JIANG Y J, et al. Stromal cell-expressed malignant gene patterns contribute to the progression of squamous cell carcinomas across different sites[J]. *Front Genet*, 2024, 15: 1342306.
- [2] YANG H W, ZHOU L Q, SHI M W, et al. Ubiquitination-related gene signature, nomogram and immune features for prognostic prediction in patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Genes (Basel)*, 2024, 15(7): 880.
- [3] 武桂祥,王晓敏,张俊杰,等.T3 声门型喉鳞状细胞癌手术治疗效果及影响因素分析[J].*现代肿瘤医学*,2022,30(22):4087-4091.
- [4] LI R F, NAN X R, LI M, et al. Fibroblast activation protein (FAP) as a prognostic biomarker in multiple tumors and its therapeutic potential in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Res*, 2024, 32(8): 1323-1334.
- [5] 陈晓琦,冉小柯,赵云霞,等.OX40 与 OX40L 在肝细胞肝癌组织中的表达水平及临床意义[J].*现代肿瘤医学*,2022,30(5):838-843.
- [6] KIM E Y, CHA Y J, LEE S H, et al. Early lung carcinogenesis and tumor microenvironment observed by single-cell transcriptome analysis[J]. *Transl Oncol*, 2022, 15(1): 101277.
- [7] MURPHY C, DEVIS-JAUREGUI L, STRUCK R, et al. In vivo cisplatin-resistant neuroblastoma metastatic model reveals tumour necrosis factor receptor superfamily member 4 (TNFRSF4) as an independent prognostic factor of survival in neuroblastoma[J]. *PLoS One*, 2024, 19(5): e0303643.
- [8] MESTIRI S, EL-ELLA D M A, FERNANDES Q, et al. The dynamic role of immune checkpoint molecules in diagnosis, prognosis, and treatment of head and neck cancers[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 171: 116095.
- [9] 中国抗癌协会头颈肿瘤专业委员会,中国抗癌协会放射肿瘤专业委员会.头颈部肿瘤综合治疗专家共识[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志*,2010,45(7):535-541.
- [10] TEVETO ĆLU F, COMUNO ĆLU N, YENER H M. The impact of the tumor immune microenvironment and tumor-infiltrating lymphocyte subgroups on laryngeal cancer prognosis[J]. *Sci Prog*, 2024, 107(3): 368504241266087.
- [11] 张永红,张辉,王彩华,等.基于 TCGA 数据库构建喉鳞状细胞癌免疫相关基因预后模型及筛选靶向分子药物 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*,2023,37(5):54-62,67.
- [12] HOLUBEKOVA V, LODERER D, GRENDAR M, et al. Differential gene expression of immunity and inflammation genes in colorectal cancer using targeted RNA sequencing[J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1206482.
- [13] YAN Z Y, LI X, LI Z Y, et al. Prognostic significance of TNFRSF4 expression and development of a pathomics model to predict expression in hepatocellular carcinoma[J]. *Heliyon*, 2024, 10(11): e31882.
- [14] 张娣,董梅.头颈部鳞癌免疫治疗靶点的研究进展[J].*中华肿瘤防治杂志*,2022,29(1):72-78.
- [15] HAN J, CORREA DA ROSA J, AGARWAL A, et al. Modulation of inflammatory proteins in serum may reflect cutaneous immune responses in cancer immunotherapy[J]. *JID Innov*, 2023, 3(2): 100179.
- [16] XU S, WANG W, MENG T, et al. Construction and validation of a immune-related prognostic gene DHRS1 in hepatocellular carcinoma based on bioinformatic analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(42): e35268.
- [17] CHEN Y S, LIN X, ZOU X, et al. A novel immune checkpoint score system for prognostic evaluation in pancreatic adenocarcinoma[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 113.
- [18] LOICK S M, FROHLICH A, GABRIELPILLAI J, et al. DNA methylation and mRNA expression of OX40 (TNFRSF4) and GITR (TNFRSF18, AITR) in head and neck squamous cell carcinoma correlates with HPV status, mutational load, an interferon- γ signature, signatures of immune infiltrates, and survival[J]. *J Immunother*, 2022, 45(4): 194-206.
- [19] HOFFMANN F, FROHLICH A, SIROKAY J, et al. DNA methylation of GITR, OX40, 4-1BB, CD27, and CD40 correlates with BAP1 aberrancy and prognosis in uveal melanoma[J]. *Melanoma Res*, 2023, 33(2): 116-125.
- [20] ZHOU Y J, ZHOU X, LIU Q X, et al. Development of a costimulatory molecule signature to predict prognosis, immune landscape, and response to immune therapy for hepatocellular carcinoma[J]. *Dis Markers*, 2022, 12: 8973721.

收稿日期:2024-12-03

(本文编辑:吴迪汉)