

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.04.020

鼻咽癌组织 CTHRC1 mRNA、c-IAP2 mRNA 表达水平与临床病理特征和预后的关系分析*

喻超 祝康 王波涛 孙斌 夏翠

(西安交通大学第二附属医院耳鼻喉科 陕西 西安 710004)

摘要 目的:探讨鼻咽癌组织中胶原三股螺旋重复蛋白 1(CTHRC1)信使核糖核酸(mRNA)、细胞凋亡抑制蛋白 2(c-IAP2)mRNA 表达与临床病理特征和预后的关系。**方法:**选择 2016 年 5 月至 2019 年 1 月我院收治的 82 例鼻咽癌患者,取活检鼻咽癌组织,采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测 CTHRC1 mRNA、c-IAP2 mRNA 表达,患者治疗结束后接受定期电话随访或定期回院复查,随访持续时间为 3 年。比较不同临床病理特征鼻咽癌组织中 CTHRC1、c-IAP2 mRNA 表达差异,绘制 Kaplan-Meier 生存曲线,分析不同 CTHRC1 mRNA、c-IAP2 mRNA 表达的鼻咽癌患者 3 年总生存率(OS)差异。单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响鼻咽癌患者预后的危险因素。**结果:**低度分化、TNM IV 期、淋巴结转移、颅底侵犯的鼻咽癌组织中 CTHRC1 mRNA、c-IAP2 mRNA 表达均高于高、中度分化、TNM III 期、无淋巴结转移、无颅底侵犯的鼻咽癌组织 ($P<0.05$)。CTHRC1 mRNA 高表达、c-IAP2 mRNA 高表达患者 3 年 OS 低于 CTHRC1 mRNA 低表达、c-IAP2 mRNA 低表达患者 ($\log\text{-rank } \chi^2=7.088, 5.511, P<0.05$)。多因素 Cox 比例风险回归分析结果显示 TNM 分期 IV 期、淋巴结转移、高表达 CTHRC1 mRNA、高表达 c-IAP2 mRNA 是鼻咽癌患者预后不良的危险因素 ($P<0.05$)。**结论:**鼻咽癌组织 CTHRC1 mRNA、c-IAP2 mRNA 表达均异常升高,高表达 CTHRC1 mRNA、c-IAP2 mRNA 与鼻咽癌恶性病理特征以及预后不良有关。

关键词:鼻咽癌;胶原三股螺旋重复蛋白 1;细胞凋亡抑制蛋白 2;临床病理特征;预后

中图分类号:R739.6 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2023)04-704-05

Relationship between CTHRC1 mRNA, c-IAP2 mRNA Expression and Clinicopathological Features and Prognosis in Nasopharyngeal Carcinoma*

YU Chao, ZHU Kang, WANG Bo-tao, SUN Bin, XIA Cui

(Department of Otorhinolaryngology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between the expression of collagen triple helix repeat protein 1 (CTHRC1) messenger ribonucleic acid (mRNA) and inhibitor of apoptosis protein 2 (c-IAP2) mRNA in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and its clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods:** Eighty-two patients with nasopharyngeal carcinoma who were admitted to our hospital from May 2016 to January 2019 were selected. The nasopharyngeal carcinoma tissues were taken for biopsy, and the expression of CTHRC1 mRNA and c-IAP2 mRNA was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR). After treatment, the patients were regularly followed up by telephone or returned to the hospital for reexamination. The follow-up lasted for 3 years. The difference in the expression of CTHRC1 and c-IAP2 mRNA in nasopharyngeal carcinoma tissues with different clinicopathological characteristics were compared, draw Kaplan Meier survival curve, and the 3-year overall survival rate (OS) difference of nasopharyngeal carcinoma patients with different expressions of CTHRC1 mRNA and c-IAP2 mRNA were analyzed. Univariate and multivariate Cox proportional hazard regression models were used to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma. **Results:** The expression of CTHRC1 mRNA and c-IAP2 mRNA in nasopharyngeal carcinoma tissues with low differentiation, TNM stage IV, lymph node metastasis and skull base invasion was higher than that in nasopharyngeal carcinoma tissues with high and moderate differentiation, TNM stage III, no lymph node metastasis and skull base invasion ($P<0.05$). OS in patients with high expression of CTHRC1 mRNA and high expression of c-IAP2 mRNA was lower than that in patients with low expression of CTHRC1 mRNA and low expression of c-IAP2 mRNA for 3 years ($\log\text{-rank } \chi^2=7.088, 5.511, P<0.05$). Multivariate Cox proportional hazard regression analysis showed that TNM stage IV, lymph node metastasis, high expression of CTHRC1 mRNA, and high expression of c-IAP2 mRNA were risk factors for poor prognosis of NPC patients ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression of CTHRC1 mRNA and c-IAP2 mRNA in nasopharyngeal carcinoma is abnormally elevated. The overexpression of CTHRC1 mRNA and c-IAP2 mRNA is related to the malignant pathological characteristics and poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Collagen Triple Helix Repeat-Containing 1 Protein; c-inhibitor of apoptosis protein 2; Clinicopathological features; Prognosis

* 基金项目: 陕西省自然科学基金研究计划项目(2021JQ418)

作者简介: 喻超(1987-), 女, 博士, 住院医师, 从事鼻部疾病及嗅觉障碍的临床及基础研究工作, E-mail: ent1987@126.com

(收稿日期: 2022-07-27 接受日期: 2022-08-23)

Chinese Library Classification(CLC): R739.6 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2023)04-704-05

前言

鼻咽癌是一种起源于鼻咽上皮的鳞状细胞癌,恶性程度高,预后较差^[1,2]。我国是鼻咽癌高负担国家,其发病率为3.26/10万,其中男性发病率为4.51/10万,女性发病率为1.94/10万,男性鼻咽癌发病率是女性的2.32倍,总体死亡率为1.77/10万,其中男性死亡率为2.55/10万,女性死亡率为0.95/10万,男性鼻咽癌死亡率是女性的2.68倍^[3]。目前鼻咽癌的治疗方法主要以同期放化疗为主,尽管近年来鼻咽癌影像检查、治疗技术取得了显著进步,但是患者生存率依然不理想,探寻鼻咽癌预后相关因素和指标,及时优化治疗对改善鼻咽癌患者的预后有着重要意义^[4,5]。癌细胞不断恶性增殖是鼻咽癌细胞向周围组织以及远处器官侵袭、转移的关键。胶原三股螺旋重复蛋白1(CTHRC1)是一种癌基因,在胃癌、胰腺癌、肝细胞癌等多种恶性肿瘤中表达上调,其与细胞癌变、增殖、侵袭和转移有关,被认为是预测肿瘤复发或转移的生物标志物^[6,7]。细胞凋亡抑制蛋白2(c-IAP2)属于凋亡抑制因子家族成员,参与细胞周期调控,可抑制癌细胞凋亡/促使癌细胞生长,在维持细胞凋亡/生长平衡中发挥重要作用,c-IAP2 过高表达可加速细胞癌变、增殖和迁移^[8,9]。本研究拟检测鼻咽癌组织中 CTHRC1、c-IAP2 信使核糖核酸(mRNA)的表达,分析其与鼻咽癌临床病理特征和预后的关系。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2016年5月至2019年1月我院收治的82例鼻咽癌患者,纳入标准:①均行鼻咽癌活检,经组织病理学证实为鼻咽癌;②TNM分期参考美国癌症联合委员会第七版^[10],TNM分期III~IV期;③入组前未接受放化疗、免疫、靶向等任何形式的抗肿瘤治疗;④临床资料完整,定期接受随访。排除标准:①患有其他耳鼻咽喉疾病;②合并肺癌、胃癌、肝细胞癌等其它部位的实质性肿瘤或血液肿瘤;③严重心脑血管疾病、严重感染患者;④传染性疾病、精神性疾病;⑤孕妇或哺乳期妇女。82例鼻咽癌患者男61例,女21例,年龄45~64岁,平均(55.12±6.09)岁;分化程度:低度分化40例,中度分化23例,高分化19例;TNM分期:III期56例,IV期26例;淋巴结转移67例,颅底侵犯62例。本研究已经获得我院伦理委员会批准,所有患者均知情且签署同意书。所有患者均接受放化疗治疗,化疗方案采取TP方案,部分EGFR阳性患者采用尼妥珠单抗+TP方案化疗。

1.2 CTHRC1、c-IAP2 mRNA 检测

取活检鼻咽癌组织碾碎,匀浆器匀浆,制作单细胞组织悬液。Trizol法(Trizol试剂盒购自美国赛默飞公司)从组织悬液中提取总核糖核酸(RNA),紫外分光光度计和琼脂糖凝胶电泳检测RNA的纯度和浓度,选择波长260/280nm处吸光度值1.8~2.0的RNA,反转录试剂盒PrimeScript™ RT Master Mix(日本takara公司)将其逆转录为cDNA。采用SYBR Green

PCR试剂盒(瑞士Roche),StepOnePlus™ PCR仪(美国Applied Biosystems)进行实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)反应,PCR反应体系:cDNA 1μL,上下游引物各0.4μL,2X TransStart® Tip Green qPCR SuperMix 10μL,Passive Reference Dye (50×) 0.4μL,加ddH₂O至20μL。PCR反应条件:94℃预变性30s,94℃变性5s,60℃退火延伸30s,共40个循环。每个样品重复测试3次。引物序列:CTHRC1上游引物:5'-CAAGGAAGCCCTGAAATGA-3',下游引物:5'-TCCAC-TAATCCAGCACCAA-3';c-IAP2上游引物:5'-TGGATATTTC-CGTGGCTCTT-3',下游引物:5'-CCCACATAATAAAAACCCGCA-3';内参U6上游引物:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。以U6为内参,采用2^{-ΔΔCT}法分析CTHRC1、c-IAP2 mRNA表达。

1.3 随访

治疗结束后1~2年每3个月电话随访或患者定期回院复查,治疗结束后第3年每6个月电话随访或患者回院复查一次,随访时间为3年。统计随访期间死亡情况,总生存时间(OS)定义为治疗结束后第1d至最后一次随访或死亡的时间。

1.4 统计学分析

采用SPSS 25.00进行数据分析,GraphPad Prism 7绘制图形。Kolmogorov-Smirnov法检验计量资料符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析(两两比较采用LSD-t检验)独立样本t检验。绘制Kaplan-Meier生存曲线,log-rank检验不同CTHRC1、c-IAP2 mRNA表达的鼻咽癌患者3年OS的差异。单因素和多因素Cox比例风险回归模型分析影响鼻咽癌患者预后的危险因素。双侧检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 不同临床病理特征鼻咽癌组织中 CTHRC1mRNA、c-IAP2 mRNA 表达

低度分化、TNM IV期、淋巴结转移、颅底侵犯鼻咽癌组织中CTHRC1mRNA、c-IAP2 mRNA表达均高于高、中度分化、TNM III期、无淋巴结转移、无颅底侵犯鼻咽癌组织($P<0.05$),不同性别、年龄鼻咽癌组织中CTHRC1mRNA、c-IAP2 mRNA表达比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 不同 CTHRC1mRNA、c-IAP2 mRNA 表达鼻咽癌患者生存分析

随访期间无失访病例,死亡33例,CTHRC1mRNA高表达(CTHRC1mRNA ≥ 2.25 ,45例)、c-IAP2 mRNA高表达(c-IAP2 mRNA ≥ 3.26 ,44例)患者3年OS分别为46.67%(21/45)、50.00%(22/44),低于CTHRC1mRNA低表达(CTHRC1mRNA < 2.25 ,37例)、c-IAP2 mRNA低表达(c-IAP2 mRNA < 3.26 ,38例)患者的75.68%(28/37)、71.05%(27/38)(log-rank $\chi^2=7.088, 5.511, P<0.05$),见图1。

2.3 采用单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型分析影响鼻咽癌患者预后的危险因素

以鼻咽癌患者随访期间存活情况为因变量(赋值:0=存

表 1 不同临床病理特征鼻咽癌组织中 CTHRC1、c-IAP2 mRNA 表达差异($\bar{x}\pm s$)

Table 1 The differences of CTHRC1 and c-IAP2 mRNA expression in nasopharyngeal carcinoma tissues with different clinicopathological features($\bar{x}\pm s$)

Items	n	CTHRC1 mRNA	F/t/P	c-IAP2 mRNA	F/t/P
Gender					
Male	61	2.27±0.49	0.655/0.514	3.28±0.91	0.339/0.736
Female	21	2.19±0.46		3.20±1.00	
Age					
≤ 60 years	43	2.22±0.50	0.553/0.582	3.25±0.90	0.101/0.920
> 60 years	39	2.28±0.48		3.27±0.89	
Degree of differentiation					
High differentiation	19	1.88±0.10	53.036/0.000	2.58±0.19	79.827/0.000
Moderate differentiation	23	2.19±0.28 ^a		3.19±0.42 ^a	
Low differentiation	40	2.46±0.19 ^{ab}		3.62±0.25 ^{ab}	
TNM stage		184.76		264.16	
III stage	56	2.14±0.21	7.849/0.000	3.03±0.24	10.260/0.000
IV stage	26	2.50±0.15 ^{ab}		3.63±0.26 ^{ab}	
Lymph node metastasis					
Yes	67	2.30±0.10	6.423 /0.000	3.25±0.23	2.626/0.010
No	15	2.04±0.26		3.08±0.21	
Skull base invasion					
Yes	62	2.58±0.13	7.060/0.000	3.83±0.25	8.646/0.000
No	20	2.18±0.21		3.13±0.29	

Note: Compared with high differentiation, ^a $P<0.05$. Compared with moderate differentiation, ^b $P<0.05$.

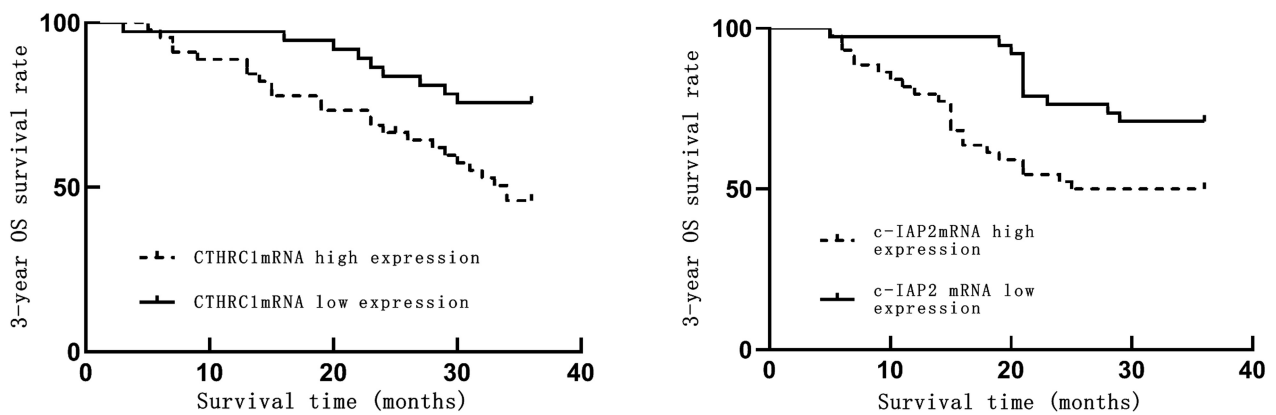


图 1 不同 CTHRC1 mRNA、c-IAP2 mRNA 表达鼻咽癌患者生存曲线

Fig.1 Survival curves of patients with nasopharyngeal carcinoma with different of CTHRC1mRNA and c-IAP2 mRNA expression

活,1=死亡),以性别、年龄、分化程度、TNM分期、淋巴结转移、颅底侵犯、CTHRC1mRNA、c-IAP2 mRNA 为自变量,单因素 Cox 比例风险回归结果显示低分化、TNM分期 IV 期、淋巴结转移、高表达 CTHRC1mRNA、高表达 c-IAP2 mRNA 与鼻咽癌患者预后不良有关($P<0.05$)。将分化程度、TNM分期、淋巴结转移、CTHRC1mRNA、c-IAP2 mRNA 纳入多因素 Cox 比例风险回归方程,逐步法排除无关变量,最终 TNM分期 IV 期、

淋巴结转移、高表达 CTHRC1mRNA、高表达 c-IAP2 mRNA 是鼻咽癌患者预后不良的危险因素($P<0.05$)见表 2。

3 讨论

鼻咽癌是一种对放射性敏感的上皮性恶性肿瘤,其危险因素包括 EB 病毒感染、遗传(鼻咽癌家族史)、年龄偏大、鼻咽癌家族史、遗传易感性和环境因素(饮酒和吸烟)等^[11,12]。增殖、侵

表 2 影响鼻咽癌患者预后的单因素和多因素 Cox 比例风险回归模型

Table 2 Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models affecting the prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma

Variable	Univariate Cox proportional hazards regression model analysis			Multivariate Cox proportional hazards regression analysis		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
Gender	1.035	0.903~2.351	0.286	-	-	-
Age	1.252	0.935~3.682	0.346	-	-	-
Degree of differentiation	1.409	1.325~4.218	0.015	1.135	0.962~3.842	0.342
TNM stage IV	1.699	1.432~5.138	0.000	1.432	1.302~4.153	0.001
Lymph node metastasis	1.598	1.396~4.085	0.000	1.502	1.395~5.075	0.000
Skull base invasion	1.315	0.953~4.652	0.512	-	-	-
High expression of CTHRC1 mRNA	1.705	1.532~6.135	0.000	1.419	1.201~3.968	0.003
High expression of c-IAP2 mRNA	1.639	1.475~5.935	0.000	1.385	1.198~3.721	0.005

袭、迁移是癌症的主要病理特征,癌细胞不断恶性增殖和浸润性生长,侵犯邻近组织,并通过血液循环、淋巴循环进入远处器官定位形成转移病灶,导致鼻咽癌病情恶化^[13]。手术是治疗鼻咽癌的主要手段,但是部分患者术后生存率依然较低,尽管目前鼻咽癌临床治疗进入精准医学时代,以手术、放化疗为主的综合治疗显著改善了治疗效果和临床结局,但是患者生存率仍待提高^[14]。因此探讨鼻咽癌临床病理特征以及预后相关的标志物是研究的热点方向。

CTHRC1 是一种细胞外基质蛋白,位于染色体 8q22.3,主要表达于血管外膜成纤维细胞和内膜新生平滑肌细胞,在组织损伤刺激下 CTHRC1 通过与配体结合增强胶原启动子的活性,抑制胶原蛋白沉积,促进细胞迁移和血管重构,达到组织修复的目的^[6,7]。在恶性肿瘤中,CTHRC1 通过调控转化生长因子 β 、Wnt、磷脂酰肌醇-3-激酶/丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶/细胞外信号调节激酶、缺氧诱导因子-1 α 等多种信号通路,正向调控肿瘤侵袭、粘附和迁移,促进肿瘤的发生和发展^[15-17]。本研究发现 CTHRC1 高表达与鼻咽癌 TNM 分期增加、低分化程度、淋巴结转移、颅底侵犯有关,高 CTHRC1 表达鼻咽癌患者 3 年 OS 低于低 CTHRC1 表达患者,表明 CTHRC1 可能在鼻咽癌中发挥促癌基因作用,CTHRC1 高表达可能促使鼻咽癌恶性进展和预后不良,提示 CTHRC1 可能作为鼻咽癌预后的潜在标志物。分析 CTHRC1 参与鼻咽癌的机制为:CTHRC1 高表达可能促使鼻咽癌细胞增殖、侵袭和迁移,进而导致预后不良的发生^[18,19]。c-IAP2 是肿瘤坏死因子 α 信号的中间体,具有泛素蛋白连接酶活性,主要通过与肿瘤坏死因子受体相关因子 2 (TRAF2)结合被招募到肿瘤坏死因子受体信号复合物中,激活核因子- κ B 信号通路,直接抑制 caspase 蛋白表达,抑制癌细胞凋亡,促使癌细胞生长,广泛参与细胞生长分化、恶变、增殖侵袭等病理生理过程^[20,21]。研究显示 c-IAP2 在结直肠癌中表达上调,发挥抑制癌细胞凋亡,促使癌细胞增殖的作用^[22]。本研究发现 c-IAP2 高表达与鼻咽癌恶性病理行为相关,是鼻咽癌预后不良的危险因素之一,提示 c-IAP2 可能在鼻咽癌发病和进

展中发挥促癌基因作用。体外研究显示肿瘤坏死因子- α 激活 c-Jun 氨基末端激酶信号通路诱导 c-IAP2 表达上调,进而促使了鼻咽癌细胞增殖和侵袭^[23]。c-IAP2 参与鼻咽癌的机制尚不清楚,推测为:TRAF2 通过与 TRAF 蛋白家族的其他成员协同作用参与经典核因子- κ B 和丝裂原激活蛋白激酶信号通路的激活^[24],下调 cyclin D1 表达,导致 G0/G1 细胞周期停滞,显著促进鼻咽癌细胞增殖^[25],而 c-IAP2 通过结合 TRAF2 激活典型核因子- κ B 通路^[26],参与鼻咽癌进展过程。本研究 COX 回归分析 TNM 分期 III 期、淋巴结转移与鼻咽癌患者预后不良也有关,这与 TNM 高分期代表鼻咽癌恶性侵袭行为有关^[27,28],而淋巴结转移以及淋巴结转移数量的增加可导致鼻咽癌远处转移以及患者总生存率低下^[29,30]。

综上所述,鼻咽癌组织 CTHRC1 mRNA、c-IAP2 mRNA 表达增高与鼻咽癌低分化程度、高 TNM 分期、局部组织侵犯、淋巴结转移以及总生存率低下有关,可能作为鼻咽癌预后预测的潜在标志物。

参考文献(References)

- [1] Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2021, 32(4): 452-465
- [2] Tang LL, Chen YP, Chen CB, et al. The Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) clinical guidelines for the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma [J]. Cancer Commun (Lond), 2021, 41(11): 1195-1227
- [3] 付振涛,郭晓雷,张思维,等. 2014 年中国鼻咽癌发病与死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(8): 566-571
- [4] Wei L, Shi C, Zhang Y. Expression of miR-34a and Ki67 in nasopharyngeal carcinoma and the relationship with clinicopathological features and prognosis [J]. Oncol Lett, 2020, 19(2): 1273-1280
- [5] Yan TH, Lin ZH, Jiang JH, et al. Matrix Metalloproteinase 14 Overexpression Is Correlated with the Progression and Poor Prognosis of Nasopharyngeal Carcinoma [J]. Arch Med Res, 2015, 46(3):

- 186-192
- [6] Mei D, Zhu Y, Zhang L, et al. The Role of CTHRC1 in Regulation of Multiple Signaling and Tumor Progression and Metastasis [J]. Mediators Inflamm, 2020, 29(4): 9578701
- [7] Peng D, Wei C, Zhang X, et al. Pan-cancer analysis combined with experiments predicts CTHRC1 as a therapeutic target for human cancers[J]. Cancer Cell Int, 2021, 21(1): 566
- [8] Zhu L, Zhou W, Zhu X, et al. Inhibitor of apoptosis protein like protein 2: A novel growth accelerator for breast cancer cells [J]. Oncol Rep, 2018, 40(4): 2047-2055
- [9] Xiang M, Zhou W, Gao D, et al. Inhibitor of apoptosis protein-like protein-2 as a novel serological biomarker for breast cancer [J]. Int J Mol Sci, 2012, 13(12): 16737-16750
- [10] Egner J R. AJCC cancer staging manual [J]. Jama, 2010, 304(15): 1726-1727
- [11] Zhou X, Cao SM, Cai YL, et al. A comprehensive risk score for effective risk stratification and screening of nasopharyngeal carcinoma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5189
- [12] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet, 2019, 394(10192): 64-80
- [13] 许艳芳, 王振国, 王倩倩. 局部晚期鼻咽癌的治疗研究进展 [J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(14): 2642-2646
- [14] 何阳科, 张幸平. 局部晚期鼻咽癌的综合治疗进展[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(5): 972-974, 1000
- [15] Zhang XL, Hu LP, Yang Q, et al. CTHRC1 promotes liver metastasis by reshaping infiltrated macrophages through physical interactions with TGF- β receptors in colorectal cancer [J]. Oncogene, 2021, 40(23): 3959-3973
- [16] Li Y, Cheng X, Yan J, et al. CTHRC1 facilitates bladder cancer cell proliferation and invasion through regulating the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Arch Med Sci, 2019, 18(1): 183-194
- [17] Yang XM, You HY, Li Q, et al. CTHRC1 promotes human colorectal cancer cell proliferation and invasiveness by activating Wnt/PCP signaling[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(10): 12793-12801
- [18] 黄熹, 王俊国. CTHRC1 和 miR-30-5p 在鼻咽癌中表达水平及与临床病理特征的关系[J]. 热带医学杂志, 2021, 21(12): 1539-1543
- [19] Hou M, Cheng Z, Shen H, et al. High expression of CTHRC1 promotes EMT of epithelial ovarian cancer (EOC) and is associated with poor prognosis[J]. Oncotarget, 2015, 6(34): 35813-35829
- [20] Yang W, Cooke M, Duckett CS, et al. Distinctive effects of the cellular inhibitor of apoptosis protein c-IAP2 through stabilization by XIAP in glioblastoma multiforme cells [J]. Cell Cycle, 2014, 13(6): 992-1005
- [21] Wen J, Zhao YK, Liu Y, et al. MicroRNA-34a inhibits tumor invasion and metastasis in osteosarcoma partly by effecting C-IAP2 and Bcl-2[J]. Tumour Biol, 2017, 39(6): 1010428317705761
- [22] Zhang W, An F, Xia M, et al. Increased HMGB1 expression correlates with higher expression of c-IAP2 and pERK in colorectal cancer[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(3): e14069
- [23] Song Q, Wang G, Chu Y, et al. TNF- α up-regulates cellular inhibitor of apoptosis protein 2 (c-IAP2) via c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathway in nasopharyngeal carcinoma [J]. Int Immunopharmacol, 2013, 16(2): 148-153
- [24] Siegmund D, Wagner J, Wajant H. TNF Receptor Associated Factor 2 (TRAF2) Signaling in Cancer[J]. Cancers (Basel), 2022, 14(16): 4055
- [25] Zhu H, Ding W, Wu J, et al. TRAF2 Knockdown in Nasopharyngeal Carcinoma Induced Cell Cycle Arrest and Enhanced the Sensitivity to Radiotherapy[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 1641340
- [26] Varfolomeev E, Goncharov T, Vucic D. Immunoblot Analysis of the Regulation of TNF Receptor Family-Induced NF- κ B Signaling by c-IAP Proteins[J]. Methods Mol Biol, 2021, 2366: 109-123
- [27] 姚行齐, 杨长亮, 阳光, 等. 鼻咽癌患者预后因素分析[J]. 实用癌症杂志, 2014, 29(2): 146-148
- [28] 张小鹏, 李秋捷, 边枫, 等. 110 例鼻咽癌患者预后因素及生存分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2014, 20(6): 507-511
- [29] 王锋刚, 王天昶, 吴磊, 等. 淋巴结转移对鼻咽癌预后的研究[J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(4): 474-477
- [30] 郭戈杨, 罗英. 鼻咽癌颈部转移淋巴结性状与预后相关性研究[J]. 湖南师范大学学报(医学版), 2020, 17(4): 146-149