

鼻咽癌预后评估分子标志物的研究进展

Achievements in molecular markers for prognosis evaluation of nasopharyngeal carcinoma

吴霞 综述; 刘勇军, 李涛 审阅(广东医科大学 广东省医学分子诊断重点实验室, 广东 东莞 523808)

[摘要] 复发和转移是影响鼻咽癌患者预后和生存质量的主要原因。目前临床上主要使用基于解剖学的TNM分期标准, 并不能准确反映患者的预后情况, 因此需要开发新的更为精准的鼻咽癌预后判断标准。通过对鼻咽癌发病机制的研究, 分子标志物在鼻咽癌预后过程的预测价值日益引起关注。本文总结了近年来在鼻咽癌增殖、生存和侵袭转移等方面的研究进展, 以及在研究过程中发现的相关分子标志物和它们在临床预后评估中的作用, 综合分析这些分子标志物差异性表达与临床患者生存之间的相关性, 证明了这些分子标志物在评估患者预后中的潜在价值。随着对鼻咽癌发病机制研究的深入, 将会发现更多有价值的分子标志物, 这为建立更为精准的鼻咽癌预后评估方法提供了可能。

[关键词] 鼻咽癌; 肿瘤; 分子标志物; 预后评估

[中图分类号] R739.63; R392.33 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2019)03-0346-05

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是源于鼻咽上皮细胞的恶性肿瘤, 具有独特的种族和地理分布特征, 主要在中国南部和东南亚流行^[1]。虽然原发性鼻咽癌对放射治疗敏感, 但是30%以上的患者在放疗后会出现局部复发或远处转移^[2]。因此, 对鼻咽癌预后过程中复发转移的预测是当前的研究重点。目前鼻咽癌预后评估主要依赖于临床TNM分期, 然而TNM分期是基于解剖学的分期系统, 不能与患者的复发情况精准对应^[3], 以其作为预后指标经常出现临床分期相同的患者预后情况却有很大差异^[4]。这些表明TNM分期不足以准确预测鼻咽癌的预后, 所以需要寻找有较高敏感性、特异性并可对鼻咽癌进行早期诊断及预后评估的分子标志物。随着分子生物学研究的进展, 尤其是基因芯片技术的应用, 近年来已经发现了一些与鼻咽癌生长、转移和预后相关的分子标志物, 本文将对这些分子标志物的发现及其在临床预后中的价值进行综述。

1 细胞增殖相关标志物

不受控制的增殖是恶性肿瘤的典型特征, 机体正常组织都有精确调控生长信号的产生和释放, 这些生长信号准确调节着细胞生长和分裂, 从而确保细胞数量的稳态并维持正常组织结构和功能。肿瘤细胞中这些信号异常导致细胞分裂过程发生异常, 从而打破机体内细胞数量的平衡并导致生长失控^[5]。

1.1 与细胞周期相关的标志物

肿瘤细胞的异常增殖与细胞周期变化密切相

关, 因此观察细胞周期变化发现异常表达分子有可能找到潜在的分子标志物。相关研究^[6-8]报道, 细胞周期依赖性蛋白激酶调节亚基1(cyclin-dependent protein kinase regulatory subunit 1, Cks1)、P27和着丝粒蛋白F(centromere protein-F, CENP-F)参与细胞周期异常调控可能成为鼻咽癌患者潜在的分子标志物。

P27是一种关键的细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂, 可以阻断细胞周期G1/S的转变, Cks1正是通过介导P27^{Kip1}的泛素化加速P27的降解, 从而导致细胞周期从G1期进展到S期。数据分析表明, 鼻咽癌患者中Cks1和P27^{Kip1}蛋白表达之间存在显著的负相关性, Cks1阳性表达的患者总体生存期较阴性表达患者短, 而P27高表达的患者总生存时间明显高于P27低表达患者, 多变量分析结果也证实了Cks1表达增加与鼻咽癌患者预后不良相关, 可作为独立预测因素^[6-7]。另外, CENP-F作为一种着丝粒蛋白也参与细胞周期调控。着丝粒功能障碍是非整倍性的主要原因, 与肿瘤发生密切相关, CENP-F正是参与染色体

[基金项目] 国家自然科学基金项目(No.31171351)。Project supported by the National Natural Science Foundation of China(No.31171351)

[作者简介] 吴霞(1993-), 女, 硕士生, 主要从事鼻咽癌分子诊断方向的研究, E-mail: 1059643659@qq.com

[通信作者] 李涛(LI Tao, corresponding author), 博士, 教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤早期诊断与生物治疗的研究, E-mail: taoliby@hotmail.com; 刘勇军(LIU Yongjun, co-corresponding author), 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事肿瘤生物治疗与分子诊断的研究, E-mail: 15876485488@163.com

排列和着丝粒微管相互作用的重要蛋白^[4,8]。CAO等^[8]已经报道了CENP-F的表达水平与鼻咽癌患者预后之间的关系,生存分析显示,与CENP-F低表达组相比,CENP-F高表达组的总生存时间较短。因此,CENP-F蛋白作为鼻咽癌进展中一个有价值的生物标志物,具有预测患者预后的价值。

1.2 与细胞增殖相关的异常基因表达

一些致癌蛋白和肿瘤抑制因子的异常表达在肿瘤细胞的增殖过程中扮演着重要角色,如RAS相关蛋白2A(RAS-related protein 2A, RAP2A)、蛋白酪氨酸磷酸酶4A2(protein tyrosine phosphatase 4A2, PTP4A2)和食管癌相关基因4(esophageal cancer-related gene 4, ECRG4)^[9-11]。这些表达异常的分子和患者的预后紧密相连,有可能成为预后评估的潜在分子标志物。

RAP2A作为RAS癌基因家族的成员,通过有活性的GTP结合构象和无活性的GDP结合构象之间转换调控信号转导。LEE等^[9]通过对已发表的转录组数据库的数据挖掘,确定了RAP2A是鼻咽癌组织中显著上调的基因,临床数据也验证了差异上调基因RAP2A是鼻咽癌复发和转移相关的重要预后因素,RAP2A高表达预示了更差的疾病相关存活率。蛋白酪氨酸磷酸化水平异常导致蛋白酪氨酸磷酸酶(protein tyrosine phosphatases, PTPs)活性的改变,PTP4A2作为PTPs家族成员其表达增强与鼻咽癌的进展有关。GAO等^[10]通过比较PTP4A2在鼻咽癌细胞系和正常鼻咽上皮细胞中的表达水平发现,鼻咽癌细胞系中PTP4A2表达显著升高,多变量分析进一步证明了PTP4A2表达升高是总体生存不良的独立预后因素。另外,体外研究^[11]表明,ECRG4可以抑制细胞增殖和迁移,因而ECRG4被认为是一种潜在的肿瘤抑制基因,临床研究也证实了在鼻咽癌患者中ECRG4表达显著下调且这种下调与患者的临床预后密切相关;生存分析显示,ECRG4低表达的患者总体生存率较低,多变量分析进而验证了ECRG4低表达可以作为鼻咽癌患者总体生存差的独立预后因素。

2 肿瘤生存相关标志物

2.1 免疫逃逸相关标志物

免疫逃逸是肿瘤发生的一个必由阶段。免疫监控系统可以在不同节点上识别并清除大部分肿瘤,但是肿瘤的产生是其以某种方式逃避了免疫系统各个分支的监控,或者限制了免疫杀伤的能力从而避免被清除^[5]。

吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)是一种具有免疫抑制作用的酶。IDO将

色氨酸代谢成有毒的犬尿氨酸,色氨酸的消耗和犬尿氨酸的产生则会抑制T细胞的增殖、代谢和功能,从而导致肿瘤细胞的免疫逃逸。生存分析显示,血浆IDO活性高的患者无病生存率、无转移生存率和总生存率明显低于IDO活性低的患者^[12]。白介素35(IL-35)是由IL-12的P35亚基和EB病毒诱导基因3(epstein-Barr virus-induced gene 3, EB13)亚基组成的免疫抑制细胞因子,具有调节性T细胞(Treg)的免疫抑制功能。ZHANG等^[13]的研究发现,P35和EB13阳性表达的患者比阴性表达的患者生存时间短,多变量分析进而验证了EB13是鼻咽癌患者的独立预后预测因子。树突状细胞是初始免疫应答中最重要的抗原提呈细胞,膜联蛋白A2(annexin A2, ANXA2)通过抑制树突状细胞的功能使鼻咽癌细胞逃避免疫监视。CHEN等^[14]采集61例鼻咽癌患者的标本,通过免疫组化检测ANXA2表达水平,通过计数阳性细胞数计算H评分,规定H评分高于50分为阳性,低于50分为阴性。研究发现61例标本中有22例ANXA2表达呈阳性,生存分析进一步表明原发性鼻咽癌患者ANXA2阳性预后不良,阳性表达的患者总生存期明显低于阴性表达的患者。程序性死亡1蛋白(programmed death-1, PD-1)是一种表达于活化T细胞表面的免疫抑制受体,它可以与肿瘤细胞表面的配体PD-L1(programmed death-ligand 1, PD-L1)相结合逃避T细胞反应,介导免疫抑制和肿瘤免疫逃避。生存分析显示,PD-L1高表达患者的总生存期和无病生存期较差,而且PD-1和PD-L1的联合表达预测了NPC常规治疗后更高的复发率或转移率^[15-16]。

2.2 抑制凋亡相关标志物

细胞凋亡是机体内清除无效或有害细胞的主要方式,但是肿瘤细胞具有抵抗凋亡的能力^[17],因而研究抵抗凋亡相关的基因有可能找到肿瘤患者预后评估的分子标志物。已有研究^[17-19]报道,Rho-鸟嘌呤核苷酸交换因子3基因(Rho-guanine nucleotide exchange factor 3 gene, ARHGEF3)、KLHDC4(kelch domain containing 4, KLHDC4)蛋白和Livin蛋白可通过抑制细胞凋亡促进NPC肿瘤发生,而且它们的表达情况与患者预后紧密相关。

ARHGEF3通过下游的抗凋亡因子BIRC8抑制细胞凋亡。体外敲除ARHGEF3显著抑制NPC细胞的生长、迁移和侵袭,ARHGEF3过表达显著增强NPC细胞在体内的致瘤和转移能力。生存分析显示,ARHGEF3高表达患者的无病生存时间明显比低表达患者短。多变量分析进一步验证了ARHGEF3的高表达是NPC患者生存率低的独立预后因素^[18]。KLHDC4蛋白也通过抑制细胞凋亡促进NPC肿瘤发

生, LIAN 等^[17]通过 KLHDC4 基因敲除小鼠发现, 在鼻咽癌细胞中以 CRISPR/Cas9 技术敲除 KLHDC4 导致细胞增殖和迁移减少, 并伴随着体内外细胞凋亡的增加。高水平的 KLHDC4 与鼻咽癌患者预后不良有关, KLHDC4 表达高的患者总体生存率和无转移生存率较低。因此, KLHDC4 有可能成为鼻咽癌预后标志物和潜在的治疗靶点。Livin 蛋白是抑制凋亡蛋白家族成员, 其抗凋亡活性主要通过杆状病毒凋亡抑制重复结构域(baculoviral inhibitor of apoptosis repeat, BIR)抑制半胱天冬酶(caspase)的活性, 从而抑制凋亡。LIU 等^[19]研究证实了 Livin 有可能成为鼻咽癌患者预后预测因子, Livin 的高表达与放疗后鼻咽癌预后不良有关, 过表达的 Livin 可促进鼻咽癌的发生和恶性发展。

3 肿瘤侵袭转移相关标志物

早期淋巴结转移和远处转移的高发是鼻咽癌患者生存率低的主要原因, 鼻咽癌可以侵袭鼻咽部附近的组织, 也可以通过血液或淋巴系统转移到骨和其他的器官^[20]。因此需要寻找转移相关的分子标志物对患者进行早期诊断和预后评估进而辅助临床治疗。

3.1 EMT 介导的侵袭和转移

上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transformation, EMT)是肿瘤侵袭和转移的重要过程, 其定义为上皮形态的丧失和间充质表型的获得。在 EMT 过程中, 肿瘤细胞从原发部位逃逸并侵入周围的基质, 然后进入血液或淋巴管建立新的增殖集落。EMT 的一个重要标志是上皮蛋白(如 E-钙黏蛋白)的下调和间充质蛋白(如波形蛋白)的上调^[21]。

高迁移组 A2 蛋白(high-mobility group A2, HMGA2)是一种表达于胚胎发育过程中, 而在大多数成人和分化组织中几乎无法检测到的蛋白。HMGA2 蛋白的敲除可以抑制鼻咽癌细胞迁移、侵袭和 EMT 过程^[22]。XIA 等^[21]研究首次发现在鼻咽癌组织中 HMGA2 高表达与波形蛋白数量成正相关, 与 E-钙黏蛋白成负相关, 这一发现进一步证实了 HMGA2 在 EMT 中的潜在作用。在临床观察^[22]中发现, HMGA2 蛋白表达水平显著影响鼻咽癌患者的预后, HMGA2 高表达的患者总存活时间明显短于 HMGA2 低表达的患者, 而且 HMGA2 过表达与临床分期, 淋巴结转移和远处转移相关。综合以上结果, HMGA2 有可能成为鼻咽癌预后评估的分子标志物和潜在的治疗靶点。

3.2 非编码 RNA 调控侵袭和转移

MicroRNA(miRNA)是一类高度保守的短序列

非编码 RNA, 可以负性调节靶基因的表达^[23]。miRNA 与其靶基因之间是多对多的关系, 同一个 miRNA 可以靶向多个靶基因, 同一个靶基因也可能受多种 miRNA 的调控, 从而使 miRNA 调控基因表达的生物学活动复杂多样^[24]。一些学者通过对临床肿瘤样本和 miRNA 表达谱的研究证明了 miRNA 的表达特征可作为癌症诊断、预后和治疗预测的潜在的分子标志物。LIU 等^[25]研究发现了 5 个 miRNA 作为共同表达组其表达特征与患者的无病生存率和总生存率相关, 与 TNM 分期相结合可以更好的进行评估预后, 进而使患者得到更准确的个性化治疗。BRUCE 等^[26]研究也证实了 4 个 miRNA 组的表达特征的预后价值, 这种特征在鉴别局部晚期鼻咽癌患者中具有潜在的预测价值。因此, miRNA 可能成为一个有价值的预后评估标志物, 并且能为患者的个性化治疗提供信息。

长链非编码 RNA(lncRNA)是长度大于 200 个核苷酸的非编码转录产物。现有证据^[27-28]表明, 它们通过调节基因在表观遗传、转录和转录后水平的表达参与许多生物过程。肌动蛋白丝相关蛋白 1 反义 RNA1(actin filament associated protein 1 antisense RNA1, AFAP1-AS1)通过调节肌动蛋白丝完整性促进癌细胞转移, AFAP1-AS1 的敲除明显抑制了鼻咽癌细胞的侵袭和迁移能力。生存分析显示, AFAP1-AS1 高表达与鼻咽癌患者整体存活率低和无复发生存率低有关, 其有可能成为鼻咽癌患者预后评估的分子标志物^[27]。与 AFAP1-AS1 相似, HOTAIR 也是一种反义 lncRNA, 它的异常表达与鼻咽癌的进展有关, 并且可以预测患者预后不良。NIE 等^[28]研究发现, 鼻咽癌患者的 HOTAIR 水平越高, 其总体生存预后越差。此外, HOTAIR 还介导了体外 NPC 细胞的迁移、侵袭和增殖, 可能成为 NPC 预后评估的潜在生物标志物。

3.3 血管生成相关的侵袭和转移

病理性血管生成是肿瘤进展的特征, 也是肿瘤持续生长和扩散的必要条件。该过程受促血管生成因子和抗血管生成因子共同调节^[29], 因而研究血管生成相关因子有可能找到鼻咽癌患者预后评估的分子标志物。

CD93 又称补体成分 C1q 受体(C1qRp), 是一种新型血管生成激活剂。BAO 等^[31]研究发现, CD93 在 NPC 组织中高表达, 特别是在血管周围的内皮细胞中, 而敲除 CD93 细胞迁移和血管形成显著降低。zeste 同源增强子 2(enhancer of zeste homolog 2, EZH2)则通过刺激内皮细胞的生长、迁移和小管形成, 在体内和体外起到促血管生成的作用。有研

究^[29-30]显示,EZH2通过抑制miR-1/ET-1轴促进血管生成。生存分析进一步表明,血管CD93和EZH2高表达都与侵袭性和不良预后密切相关,两者可作为评估预后的临床生物标志物,有可能成为NPC治疗的新靶标^[31-32]。另外, δ -样配体4(delta-like ligand 4, DLL4)作为Notch信号通路中的一员,受血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)调控,在肿瘤血管生成过程中显著上调。数据分析表明^[33],DLL4的表达与其上游调节因子VEGF呈现正相关。在鼻咽癌细胞中DLL4高表达的患者疾病相关存活率较低,DLL4和VEGF双重过表达的鼻咽癌患者5年生存率明显降低。此外,与原发性鼻咽癌相比,DLL4在鼻咽癌远处转移灶中的表达显著升高,这些发现为高表达DLL4作为鼻咽癌患者预后不良的独立预测指标提供了证据,DLL4有可能成为鼻咽癌患者总体生存和远处转移的独立预后标志物。

4 结 语

综上所述,在鼻咽癌发病机制的研究过程中,新的肿瘤分子标志物不断被发现,其在临床诊断中的意义也得到了初步评估。能否将这些新发现的分子标志物真正应用于鼻咽癌的临床诊断还需要明确其在鼻咽癌病程中的作用,并且进行多因素大样本临床验证。随着生物医学研究手段的进步,研究人员应用各种组学研究方法和大数据分析技术更加深入认识了鼻咽癌发病过程中基因型和临床表型之间的相关性,这为建立更为精准的预测鼻咽癌预后的分子诊断方法提供了可能。这种更为精准的预测方法未来很有可能取代传统的预后评估方法,成为评估患者预后的新标准。

[参 考 文 献]

- [1] CHUA M L K, WEE J T S, HUI E P, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022): 1012-1024. DOI:10.1016/S0140-6736(05)66698-6.
- [2] TSANG J, LEE V H, KWONG D L. Novel therapy for nasopharyngeal carcinoma--where are we[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(9): 798-801. DOI:10.1016/j.oraloncology.2014.01.002.
- [3] CHEN L, HU C S, CHEN X Z, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(2): 163-171. DOI: 10.1016 / s1470-2045(11) 70320-5.
- [4] LIU M T, CHEN M K, HUANG C C, et al. Prognostic Value of molecular markers and implication for molecular targeted therapies in nasopharyngeal carcinoma: an update in an era of new targeted molecules development[J]. *World J Oncol*, 2015, 6(1): 243-261. DOI: 10.14740/wjon610w.
- [5] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI:10.1007/s12026-014-8559-3
- [6] XU L, FAN S, ZHAO J, et al. Increased expression of Cks1 protein is associated with lymph node metastasis and poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2017, 12(1): 2-8. DOI: 10.1186/s13000-016-0589-9.
- [7] JIANG Q, YANG H, CHENG C, et al. Decreased P27 protein expression is correlated with the progression and poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Diagn Pathol*, 2013, 8(1): 212-217. DOI:10.1186/1746-1596-8-212.
- [8] CAO J Y, LIU L, CHEN S P, et al. Prognostic significance and therapeutic implications of centromere protein F expression in human nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9(1): 237-241. DOI: 10.1186/1476-4598-9-237.
- [9] LEE Y E, HE H L, CHEN T J, et al. The prognostic impact of RAP2A expression in patients with early and locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in an endemic area[J]. *Am J Transl Res*, 2015, 7(5): 912-921.
- [10] GAO Y, ZHANG M, ZHENG Z, et al. Over-expression of protein tyrosine phosphatase 4A2 correlates with tumor progression and poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44): 77527-77539. DOI:10.18632/oncotarget.20550.
- [11] CHEN J Y, WU X, HONG C Q, et al. Downregulated ECRG4 is correlated with lymph node metastasis and predicts poor outcome for nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Clin Transl Oncol*, 2017, 19(1): 84-90. DOI:10.1007/s12094-016-1507-z.
- [12] BEN-HAJ-AYED A, MOUSSA A, GHEDIRA R, et al. Prognostic value of indoleamine 2,3-dioxygenase activity and expression in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Immunol Lett*, 2016, 169(1): 23-32. DOI:10.1016/j.imlet.2015.11.012.
- [13] ZHANG Y, SUN H, WU H, et al. Interleukin 35 is an independent prognostic factor and a therapeutic target for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Contemp Oncol*, 2015, 19(2): 120-124. DOI: 10.5114 / wo.2014.44754
- [14] CHEN C Y, LIN Y S, CHEN C L, et al. Targeting annexin A2 reduces tumorigenesis and therapeutic resistance of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 26946-26959. DOI: 10.18632 / ONCOTARGET.4521.
- [15] ZHANG J, FANG W, QIN T, et al. Co-expression of PD-1 and PD-L1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Med Oncol*, 2015, 32(3): 86-92. DOI:10.1007/s12032-015-0501-6.
- [16] LI Y F, DING J W, LIAO L M, et al. Expression of programmed death ligand-1 predicts poor outcome in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Clin Oncol*, 2017, 7(3): 378-382. DOI: 10.3892 / mco. 2017.1318.
- [17] LIAN Y F, YUAN J, CUI Q, et al. Upregulation of klhdc4 predicts a poor prognosis in human nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(3): E0152820[2019-01-11]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27030985>. DOI: 10.1371 / journal.pone.0152820.
- [18] LIU T H, ZHENG F, CAI M Y, et al. The putative tumor activator ARHGEF3 promotes nasopharyngeal carcinoma cell pathogenesis by inhibiting cellular apoptosis[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(18): 25836-25848. DOI:10.18632/oncotarget.8283.

- [19] LIU A H, HE A B, TONG W X, et al. Prognostic significance of Liv-in expression in nasopharyngeal carcinoma after radiotherapy[J]. *Cancer Radiat*, 2016, 20(5): 384-390. DOI: 10.1016 / j. canrad.2016.05.013.
- [20] YANG G, DENG Q, FAN W, et al. Cyclooxygenase-2 expression is positively associated with lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173641[2019-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28301518>. DOI: 10.1371/journal.pone.0173641.
- [21] XIA Y Y, YIN L, TIAN H, et al. HMGA2 is associated with epithelial-mesenchymal transition and can predict poor prognosis in nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Oncol Targets Ther*, 2015, 8: 169-176 [2019-01-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303461/>. DOI:10.2147/OTT.S74397.
- [22] LIU Z, WU K, YANG Z, et al. High-mobility group A2 overexpression is an unfavorable prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma patients[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 409(1/2): 155-162. DOI:10.1007/s11010-015-2521-0.
- [23] ZHAO L, FONG A H W, LIU N, et al. Molecular subtyping of nasopharyngeal carcinoma (NPC) and a microRNA-based prognostic model for distant metastasis[J]. *J Biom Sci*, 2018, 25(1): 16-21. DOI:10.1186/s12929-018-0417-5.
- [24] LI Y Q, LU J H, BAO X M, et al. miR-24 functions as a tumor suppressor in nasopharyngeal carcinoma through targeting FSCN1[J/OL]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2015, 34: 130[2019-01-12]. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13046-015-0242-6>. DOI:10.1186/s13046-015-0242-6.
- [25] LIU N, CHEN N Y, CUI R X, et al. Prognostic value of a microRNA signature in nasopharyngeal carcinoma: a microRNA expression analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(6): 633-641. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70102-X.
- [26] KWAN J Y, PSARIANOS P, BRUCE J P, et al. The complexity of microRNAs in human cancer[J]. *J Radiat Res*, 2016, 57(Suppl 1): i106-i111[2019-01-19]. DOI: 10.1093/jrr/rrw009. <https://academic.oup.com/jrr/article/57/S1/i106/2594944>.
- [27] BO H, GONG Z, ZHANG W, et al. Upregulated long non-coding RNA AFAP1-AS1 expression is associated with progression and poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(24): 20404-20418. DOI:10.18632/oncotarget.4057.
- [28] NIE Y, LIU X, QU S, et al. Long non-coding RNA HOTAIR is an independent prognostic marker for nasopharyngeal carcinoma progression and survival[J]. *Cancer Sci*, 2013, 104(4): 458-464. DOI: 10.1111/cas.12092.
- [29] LU J, ZHAO F P, PENG Z L, et al. EZH2 promotes angiogenesis through inhibition of miR-1/ Endothelin-1 axis in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2014, 5(22): 11319-11332. DOI:10.18632/oncotarget.2435.
- [30] 王亚男. 鼻咽癌伴神经系统副肿瘤综合征一例报告[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(8): 841-842. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2018.08.015.
- [31] BAO L, TANG M, ZHANG Q, et al. Elevated expression of CD93 promotes angiogenesis and tumor growth in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476(4): 467-474. DOI:10.1016/j.bbrc.2016.05.146.
- [32] 陈嘉羽, 蒿艳蓉, 陈甲信, 等. 集落刺激因子1受体介导Bax和Bcl-2表达对人鼻咽癌6-10B细胞凋亡的影响[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2017, 24(12): 1386-1390. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2017.12.008.
- [33] ZHANG J X, CAI M B, WANG X P, et al. Elevated DLL4 expression is correlated with VEGF and predicts poor prognosis of nasopharyngeal carcinoma[J/OL]. *Med Oncol*, 2013, 30(1): 390[2019-01-19]. http://med.wanfangdata.com.cn/Paper/Detail/PeriodicalPaper_PM23275120. DOI:10.1007/s12032-012-0390-x.

[收稿日期] 2018-12-17

[修回日期] 2019-02-10

[本文编辑] 王映红