

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.10.005

PCR 技术与肿瘤

喉癌肿瘤组织 NOC2L、p53 表达及其临床价值研究

凡丹丹, 高芳芳, 邹婧, 李鹏程



基金项目: 湖北省科技厅基金项目(2020CFA767)

作者单位: 430074 武汉大学附属同仁医院/武汉市第三医院耳鼻咽喉科(凡丹丹、高芳芳、邹婧); 430022 华中科技大学同济医学院附属协和医院肿瘤中心(李鹏程)

通信作者: 李鹏程, E-mail: lipc1981@163.com

【摘要】 目的 检测喉癌肿瘤组织中 NOC2L、p53 mRNA 表达并研究其临床价值。方法 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月武汉大学附属同仁医院诊治的喉癌患者 103 例(喉癌组)和喉良性疾病患者 57 例(对照组)。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测组织 NOC2L、p53 mRNA 表达。比较喉癌不同临床病理特征中肿瘤组织 NOC2L、p53 mRNA 表达差异。受试者工作特征(ROC)曲线分析肿瘤组织 NOC2L、p53 表达预测喉癌患者预后不良的价值;多因素 Cox 回归模型分析喉癌预后不良的危险因素;Kaplan-Meier 模型分析 NOC2L、p53 表达对喉癌生存期的影响。结果 与对照组比较,喉癌组患者 NOC2L 表达升高, p53 表达降低($t/P=19.307/<0.001, 13.726/<0.001$)。组织学分级 3 级、原发肿瘤大小 ≥ 3 cm、转移淋巴结数 N2~3、远处转移 M1 及 TNM 分期 III~IV 期喉癌患者肿瘤组织 NOC2L mRNA 表达高于组织学分级 1~2 级、原发肿瘤大小 < 3 cm、转移淋巴结数 N0~1、远处转移 M0 及 TNM 分期 I~II 期患者($t/P=3.681/0.001, 4.167/<0.001, 2.554/0.012, 4.005/<0.001, 3.228/<0.001$)。p53 mRNA 表达低于组织学分级 1~2 级、原发肿瘤大小 < 3 cm、转移淋巴结数 N0~1、远处转移 M0 及 TNM 分期 I~II 期患者($t/P=4.162/<0.001, 4.789/<0.001, 4.053/<0.001, 3.492/<0.001, 3.724/<0.001$)。NOC2L、p53 及二者联合预测喉癌预后不良的 AUC 分别为 0.756、0.712、0.917, 二者联合优于各自单独预测效能($Z=7.238, 8.102, P<0.001$)。NOC2L ≥ 0.73 、p53 ≤ 0.65 、组织学分级 3 级、原发肿瘤大小 ≥ 3 cm、转移淋巴结数 N2~3、远处转移 M1 及 TNM 分期 III~IV 期为喉癌预后不良的独立危险因素[HR(95% CI) = 5.328(1.455~9.201)、4.200(1.279~7.122)、1.992(1.127~2.857)、2.164(1.099~3.299)、2.228(1.304~3.152)、2.406(1.131~3.681)、2.514(1.278~3.762)]; NOC2L ≥ 0.81 且 p53 ≤ 0.54 喉癌患者中位生存期显著低于 NOC2L < 0.81 或 p53 > 0.54 患者中位生存期(Log Rank $\chi^2=9.033, P<0.001$)。结论 喉癌患者 NOC2L 及 p53 表达与病情严重程度及生存期显著相关,可为喉癌病情及预后评估提供客观证据, NOC2L 及 p53 联合检测可显著提高其临床价值。

【关键词】 喉癌; NOC2L; p53; 肿瘤组织; 临床价值**【中图分类号】** R739.65 **【文献标识码】** A**Expression of NOC2L and p53 in laryngeal carcinoma tumor tissue and its clinical value** Fan Dandan*, Gao Fangfang, Zou Jing, Li Pengcheng.*

Department of Otolaryngology, Wuhan Third Hospital, Hubei, Wuhan 430074, China

Funding program: Hubei Provincial Science and Technology Department Fund Project (2020CFA767)

Corresponding author: Li Pengcheng, E-mail: lipc1981@163.com

【Abstract】 Objective To detect the NOC2L and p53 gene mRNA expression in laryngeal cancer tumor tissues and study their clinical value. **Methods** A total of 103 patients with laryngeal cancer (laryngeal cancer group) and 57 patients with benign laryngeal diseases (control group) from January 2020 to January 2022 were selected as the research subjects. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of NOC2L and p53 in tissues. The differences in the expression of NOC2L and p53 in tumor tissues of laryngeal carcinoma with different clinical pathological characteristics were compared. The ROC curve was used to analyze the sensitivity and specificity of NOC2L and p53 expression in predicting the poor prognosis of laryngeal cancer patients; the multivariate Cox regression model was used to analyze the risk factors for poor prognosis of laryngeal cancer; the Kaplan Meier model was used to analyze the effect of NOC2L and p53 expression on the survival of laryngeal cancer. **Results** Compared with the control group, NOC2L expression was increased and p53 expression was decreased in the laryngeal cancer group ($t/P=19.307/<0.001, 13.726/<0.001$). NOC2L expression was higher in laryngeal cancer patients with histological grade 3, primary tumor diameter ≥ 3 cm, number of metastatic lymph nodes N2~N3, distant metastasis M1 and TNM stage III~IV than in patients with histological grade 1~2, primary

tumor diameter <3 cm, number of metastatic lymph nodes N0~N1, distant metastasis M0 and TNM stage I~II ($t/P = 3.681 / < 0.001, 4.167 / < 0.001, 2.554 / 0.012, 4.005 / < 0.001, 3.228 / < 0.001$), while p53 expression was lower in patients with histological grade 1~2, primary tumor diameter <3 cm, number of metastatic lymph nodes N0~N1, distant metastasis M0 and TNM stage I~II, number of metastatic lymph nodes N0~N1, distant metastasis M0 and TNM stage I~II patients ($t/P = 4.162 / < 0.001, 4.789 / < 0.001, 4.053 / < 0.001, 3.492 / < 0.001, 3.724 / < 0.001$); the AUCs of NOC2L, p53 and their combination for predicting poor prognosis of laryngeal cancer were 0.756, 0.712 and 0.917, respectively, and the combination of the two was superior to the single prediction efficiency ($Z = 7.238, 8.102, P < 0.001$). NOC2L ≥ 0.73 , p53 ≤ 0.65 , histological grade 3, primary tumor diameter ≥ 3 cm, number of metastatic lymph nodes N2~N3, distant metastasis M1 and TNM stage III~IV were independent risk factors for poor prognosis of laryngeal cancer [$HR(95\% CI) = 5.328(1.455-9.201), 4.200(1.279-7.122), 1.992(1.127-2.857), 2.164(1.099-3.299), 2.228(1.304-3.152), 2.406(1.131-3.681), 2.514(1.278-3.762)$]; The median survival of laryngeal cancer patients with NOC2L ≥ 0.81 and p53 ≤ 0.54 was significantly lower than that of patients with NOC2L < 0.81 or p53 > 0.54 (median survival 24.61 \pm 4.39 months vs. 30.57 \pm 5.08 months, Log Rank = 9.033, $P < 0.001$). **Conclusion** The expression of NOC2L and p53 in patients with laryngeal cancer is significantly related to the severity of the disease and survival time, which can provide objective evidence for the evaluation of the condition and prognosis of laryngeal cancer. The combination of NOC2L and p53 can significantly improve its clinical value.

【Key words】 Laryngeal cancer; NOC2L; p53; Tumor tissue; Clinical value

基因表达异常与喉癌病情严重程度及生存期等显著相关,可为喉癌病情及预后评估提供基因水平的客观证据^[1]。p53 具有调控细胞周期、基因转录及翻译等功能,其表达下降与多种恶性肿瘤发病机制紧密相关^[2]。研究发现 p53 与喉癌病情及预后存在关联,评估喉癌病情及预后的临床价值高于传统的 TNM 分期,但因存在敏感度及特异度不高等缺点而限制其临床广泛应用^[3]。NOC2 类核仁相关转录阻遏物(NOC2L)为具有组蛋白乙酰转移酶抑制因子活性的转录辅抑制因子,可与靶基因 p53 结合后抑制 p300/CBP 对组蛋白的乙酰化修饰,最终抑制 p53 依赖的下游基因激活而发挥调控功能^[4-5]。NOC2L 作为新近发现的类抑癌基因,在恶性肿瘤发病机制中的作用研究极少,尤其在喉癌中尚无研究。研究发现,NO2L 在肝癌中表达显著升高,体外实验促进 NOC2L 表达后肝癌细胞增殖及迁移能力恶性生物学行为增强^[6]。本研究旨在检测喉癌患者肿瘤组织 NOC2L、p53 mRNA 表达并研究其在喉癌病情及预后评估中的临床价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2022 年 1 月武汉大学附属同仁医院诊疗的喉癌患者 103 例(喉癌组)和喉良性疾病患者 57 例(对照组) 2 组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审核批准(YLL092)患者及家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 喉癌组病例选择标准 (1) 纳入标准: ①喉镜活检或术后病理检查确诊,符合《喉癌外科手术及综合治疗专家共识》诊断标准^[7]; ②首次起病且既往未行

表 1 对照组与喉癌组患者临床资料比较

Tab.1 Comparison of clinical data between control group and laryngeal cancer group patients

项 目	对照组 (n=57)	喉癌组 (n=103)	t/χ^2 值	P 值
性别[例(%)]	男 35(61.40)	67(65.05)	0.211	0.646
	女 22(38.60)	36(34.95)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	57.11 \pm 8.27	57.25 \pm 8.34	0.102	0.919
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	22.47 \pm 4.22	22.62 \pm 4.19	0.216	0.829
KPS 评分($\bar{x} \pm s$, 分)	95.06 \pm 3.83	95.18 \pm 3.76	0.192	0.848
吸烟史[例(%)]	31(54.39)	58(56.31)	0.055	0.814
饮酒史[例(%)]	8(14.04)	11(10.68)	0.395	0.529
糖尿病史[例(%)]	10(17.54)	17(16.50)	0.028	0.867
高血压史[例(%)]	12(21.05)	19(18.45)	0.159	0.689

相关治疗; ③可配合本研究; ④临床病理资料完整; ⑤可取得明确病理组织,有明确的 TNM 分期。(2) 排除标准: ①合并其他喉良恶性肿瘤,喉转移瘤; ②严重心、脑、肺血管疾病; ③预计生存期 < 3 个月者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 组织 NOC2L 及 p53 检测: 喉癌组和对照组患者均取病理活检组织,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 NOC2L 及 p53 基因 mRNA 表达。RNA 提取试剂盒购自武汉基因美公司; 实时荧光定量 PCR 检测试剂盒购自武汉菲恩公司; PCR 扩增仪器购自美国 Bio-Rad 公司(CFXOpus96)。根据操作说明书提取活检组织总 RNA 逆转录成 cDNA 后进行 PCR 扩增,NO2L 上游引物为 5'-CCTTCCTCTACATCCGACAGCT-3',下游引物为 5'-GCAGGATCTCACTGGAACCAAG-3'; p53 上游引物为 5'-CCTCAGCATCTTATCCGAGTGG-3',下游引物为 5'-TGGATGGTGTACAGTCAGAGC-3'; GAPDH

上游引物为 5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3', 下游引物为 5'-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3'。扩增总体积为 25 μl, 循环反应条件设置: 56℃ 下 18 min, 95℃ 预变性 60 s, 56℃ 退火 60 s, 63℃ 延伸 30 s, 28 个扩增循环后结束。分别以 2^{-ΔΔct} 法计算 NOC2L 及 p53 相对 GAPDH 表达量。

1.3.2 随访及预后观察: 对喉癌患者每 3 个月门诊复查随访 1 次, 随访截止时间为 2024 年 4 月。根据随访复查结果分析患者生存期并评估预后状况, 随访过程中出现喉癌复发转移、严重肿瘤相关并发症等表示喉癌预后不良。

1.4 统计学方法 采用 OriginPro 2020 软件统计分析数据。符合正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以频数或率 (%) 表示, 比较采用 χ^2 检验; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 NOC2L、p53 表达在喉癌预后不良预测中的敏感度及特异度, 并采用 DeLong 法比较差异; 对单因素分析中有统计学差异的指标纳入多因素 Cox 回归模型分析喉癌预后不良的危险因素; Kaplan-Meier 生存模型分析 NOC2L、p53 表达与喉癌生存期的关系, 并行 Log Rank 检验比较。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 NOC2L、p53 表达比较 与对照组比较, 喉癌组患者 NOC2L 表达升高, p53 表达降低, 差异均有统计学意义 (P<0.01), 见表 2。

表 2 对照组和喉癌组患者 NOC2L 和 p53 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparison of NOC2L and p53 expression between control group and laryngeal cancer group patients

组别	例数	NOC2L	p53
对照组	57	0.41±0.08	0.89±0.13
喉癌组	103	0.73±0.11	0.65±0.09
<i>t</i> 值		19.307	13.726
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 肿瘤组织 NOC2L、p53 表达在喉癌不同临床/病理特征中差异比较 喉癌组患者肿瘤组织中 NOC2L、p53 基因 mRNA 表达在不同性别、年龄、病灶部位及病理活检分型中比较, 差异无统计学意义 (P>0.05), 在组织学分级 3 级、原发肿瘤大小 ≥3 cm、转移淋巴结数 N2~3、远处转移 M1 及 TNM 分期 III~IV 期患者肿瘤组织中 NOC2L 表达高于组织学分级 1~2 级、原发肿瘤大小 <3 cm、转移淋巴结数 N0~1、远处转移 M0 及 TNM 分期 I~II 期患者, 而 p53 表达则降低, 差异均有统计学意义 (P<0.05), 见表 3。

2.3 NOC2L、p53 预测喉癌预后不良效能分析 绘制肿瘤组织 NOC2L、p53 预测喉癌预后不良效能 ROC 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 结果显示: 肿瘤组织 NOC2L、p53 及二者联合预测喉癌预后不良的 AUC 分别为 0.756、0.712、0.917, 二者联合优于各自单独预测效能 (Z=7.238、8.102, P<0.001), 见表 4、图 1。

2.4 多因素 Cox 回归分析喉癌预后不良危险因素 以喉癌预后不良为因变量 (赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以 2.2 结果中 P<0.05 项目 (NOC2L、p53、组织

表 3 喉癌肿瘤组织 NOC2L、p53 基因 mRNA 表达在不同临床/病理特征中差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of mRNA expression of NOC2L and p53 genes in different clinical/pathological features of laryngeal cancer tumor tissues

项目	例数	NOC2L	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	p53	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
性别	男	67	0.74±0.13	0.822	0.413	0.64±0.08	1.058	0.293
	女	36	0.72±0.09			0.66±0.11		
年龄	≥60 岁	41	0.72±0.12	0.788	0.433	0.67±0.12	1.488	0.151
	<60 岁	62	0.74±0.13			0.64±0.09		
病灶部位	声门上或声门型	85	0.74±0.09	1.208	0.231	0.63±0.09	1.234	0.221
	声门下型	18	0.71±0.12			0.66±0.11		
病理分型	鳞癌	91	0.72±0.13	0.497	0.621	0.64±0.08	0.791	0.432
	其他	12	0.74±0.14			0.66±0.10		
组织学分级	1~2 级	74	0.69±0.07	3.681	0.001	0.66±0.11	4.162	<0.001
	3 级	29	0.76±0.12			0.57±0.06		
原发肿瘤大小	<3 cm	48	0.67±0.08	4.167	<0.001	0.68±0.11	4.789	<0.001
	≥3 cm	55	0.75±0.11			0.59±0.08		
转移淋巴结数	N0~1	40	0.70±0.09	2.554	0.012	0.69±0.13	4.053	<0.001
	N2~3	63	0.76±0.13			0.61±0.07		
远处转移	M0	84	0.68±0.08	4.005	<0.001	0.67±0.12	3.492	<0.001
	M1	19	0.77±0.12			0.57±0.07		
TNM 分期	I~II 期	43	0.68±0.09	3.228	<0.001	0.68±0.12	3.724	<0.001
	III~IV 期	60	0.75±0.12			0.61±0.07		

学分级、原发肿瘤大小、转移淋巴结数、远处转移、TNM 分期) 为自变量进行多因素 Cox 回归分析 结果显示: NOC2L \geq 0.73、p53 \leq 0.65、组织学分级 3 级、原发肿瘤大小 \geq 3 cm、转移淋巴结数 N2~3、远处转移 M1 及 TNM 分期 III~IV 期为喉癌预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$) ,见表 5。

表 4 肿瘤组织 NOC2L、p53 表达预测喉癌不良预后效能分析
Tab.4 Analysis of the predictive efficacy of NOC2L and p53 expression in predicting poor prognosis of laryngeal cancer in tumor tissue

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
NOC2L	0.81	0.756	0.511~1.061	0.746	0.764	0.511
p53	0.54	0.712	0.462~0.962	0.712	0.701	0.413
二者联合		0.917	0.583~1.369	0.877	0.892	0.779

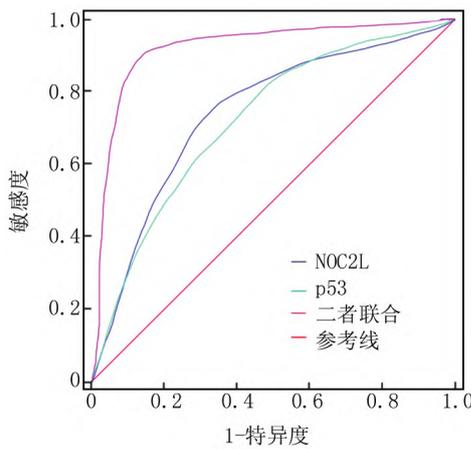


图 1 肿瘤组织 NOC2L、p53 预测喉癌预后不良效能 ROC 分析
Fig.1 ROC analysis of the predictive efficacy of NOC2L and p53 in predicting poor prognosis of laryngeal cancer in tumor tissue

表 5 多因素 Cox 回归分析喉癌患者预后不良危险因素
Tab.5 Multivariate Cox regression analysis of risk factors for poor prognosis in laryngeal cancer patients

变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
NOC2L \geq 0.73	1.673	0.125	16.981	0.005	5.328	1.455~9.201
p53 \leq 0.65	1.435	0.117	15.024	0.008	4.200	1.279~7.122
组织学分级 3 级	0.689	0.083	11.145	0.016	1.992	1.127~2.857
原发肿瘤 \geq 3 cm	0.772	0.094	9.701	0.027	2.164	1.099~3.299
转移淋巴结数 N2~3	0.801	0.087	9.344	0.029	2.228	1.304~3.152
远处转移 M1	0.878	0.091	11.256	0.014	2.406	1.131~3.681
TNM 分期 III~IV 期	0.922	0.082	10.124	0.021	2.514	1.278~3.762

2.5 NOC2L、p53 表达与喉癌生存期分析 喉癌患者 103 例随访结束时存活 38 例 (36.89%) ,死亡 65 例 (63.11%) 。NOC2L \geq 0.81 且 p53 \leq 0.54 喉癌患者中位生存期为 (24.61 \pm 4.39) 月 ,而 NOC2L<0.81 或 p53>

0.54 喉癌患者中位生存期为 (30.57 \pm 5.08) 月 ,NOC2L \geq 0.81 且 p53 \leq 0.54 喉癌患者中位生存期显著低于 NOC2L<0.81 或 p53>0.54 患者 (Log Rank $\chi^2=9.033$ $P<0.001$) 。

3 讨论

p53 为目前研究最深入的“广谱”抑癌基因 ,在正常细胞的细胞核内与 E3 泛素连接酶相互作用 ,被泛素化后转运到细胞质中由蛋白酶体降解 ,在癌基因激活及细胞缺氧等因素时 p53 水平显著升高 ,可将细胞周期阻滞在 G1 期并促进细胞凋亡^[8-9]。作为最早发现的抑癌基因 ,p53 在多种恶性肿瘤中可被检测到基因突变导致的表达异常 ,基因突变导致肿瘤抑制功能下调 ,引起肿瘤细胞恶性生物学行为及局部微环境、肿瘤免疫等失去调控^[10-11]。目前研究证实 ,p53 与喉癌的发病机制、病情及预后密切相关 ,p53 自身或作为其他基因靶标调控喉癌细胞的恶性生物学行为^[12-13]。谷佳^[14]发现 miR-552 通过介导 p53 基因表达促进喉癌细胞增殖及侵袭。Niu 等^[15]发现 USP7 通过靶向调控 p53 基因可促进喉癌细胞对放疗的敏感性。Kara 等^[16]检测喉癌组织 p53 表达 ,发现其水平显著降低且为预后不良的标志物。越来越多的研究证实 ,p53 可为喉癌病情及预后评估提供基因水平的客观证据 ,但单独 p53 预测喉癌预后不良的敏感度及特异度较低而限制其临床应用^[17]。本研究中 ,喉癌组织 p53 表达显著降低 ,且与组织学分级、原发肿瘤大小、转移淋巴结数、远处转移及 TNM 分期相关 ,证实 p53 在喉癌中扮演抑癌基因功能。

NOC2L 可阻断 p53 与 MDM2 的乙酰化 ,导致去乙酰化的 p53 更易与抑制性 MDM2 结合而抑制其抑癌基因功能 ,研究证实 NOC2L/p53 信号通路在肿瘤能量代谢、增殖迁移及上皮间质转化中扮演关键角色^[18-19]。Aurora B 在细胞分裂过程中对维持细胞完整性起着不可或缺的作用 ,通过指导有丝分裂过程中的染色体和细胞骨架运动来调节细胞周期 ,NOC2L、Aurora B 与 p53 形成复合物 ,在 Ser183、Ser269 和 Thr284 位点对 p53 进行磷酸化而抑制 p53 活性^[18]。Chen 等^[20]发现敲低 NOC2L 表达后可通过介导 FOXO3 基因抑制乳腺癌细胞增殖。NOC2L 在喉癌中的表达尚无研究 ,基于 NOC2L/p53 信号通路功能推测 NOC2L 可能在喉癌中具有促癌作用。本研究中 ,喉癌组织 NOC2L 表达显著增高且与组织学分级、原发肿瘤大小、转移淋巴结数、远处转移及 TNM 分期相关 ,提示 NOC2L 在喉癌发病机制中具有促癌基因功能 ,同时与喉癌病情及预后密切相关。

目前喉癌患者病情及预后评估主要依赖于术前喉

部增强 MR 及术后病理组织学检测,前者易受检查机器精度及影像科医生临床经验的影响,后者依赖于病理标本获取而导致其普适性差,因两者敏感度及特异度低而影响其临床应用。随着喉癌相关的新型抑癌基因或促癌基因发现,越来越多的研究证实基因检测的倍增加大优势在临床上的应用价值更高,敏感度及特异度高于传统的临床评价方法及检测指标^[21-22]。既往研究证实,p53 基因在喉癌中表达显著下调,评估喉癌预后不良的效能高于传统的 TNM 分期,但单独 p53 检测仍存在敏感度及特异度低的缺点。随着基因检测技术和仪器精密度的提高,多个标志物联合检测具有更高的敏感度及特异度,避免了单一标志物检测敏感度及特异度低的缺点^[23]。基于 NOC2L/p53 信号通路功能推测 NOC2L、p53 联合检测可能更具有临床应用价值。本研究中,NOC2L 及 p53 二者联合优于各自单独预测效能,表明 NOC2L 联合 p53 检测可显著提高在喉癌预后不良预测中的临床价值,提示实际临床应用中应将 NOC2L、p53 两者相结合以提高喉癌诊疗水平。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

凡丹丹:标本收集检测,论文撰写;高芳芳、邹婧:数据收集与统计分析、论文修改;李鹏程:研究方案提出及设计,标本检测,论文审核,经费支持

参考文献

[1] Migliorelli A ,Caranti A ,Ferrarini L ,et al.Oncological features and outcomes of laryngeal cancer surgery: A multicentric study [J]. *Minerva Surg* ,2024 ,79(2) : 140-146. DOI: 10.23736/S2724-5691.23.09950-1.

[2] 黄超,方兴刚,陈璐,等.益母草碱调节 Akt/MDM2/p53 信号通路对脑胶质瘤细胞恶性生物学行为的影响[J].*疑难病杂志* ,2023 ,22(10) : 1090-1097. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.10.015.

[3] Tan A ,Eskiizmir G ,Kamiloglu U ,et al.p53 and PTEN expression evaluation with molecular evident recent criteria in laryngeal carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)* ,2023 ,102(19) : e33676. DOI: 10.1097/MD.00000000000033676.

[4] Lu S ,Chen Z ,Liu Z ,et al.Unmasking the biological function and regulatory mechanism of NOC2L: A novel inhibitor of histone acetyltransferase [J]. *J Transl Med* ,2023 ,21(1) : 31. DOI: 10.1186/s12967-023-03877-2.

[5] Abdalla Abdelaziz MA ,Nelson VK ,Kumarasamy M ,et al.Anticancer effect of polyphenolic acid enriched fractions from *Grewia bracteata* Roth on tumor cells and their p53 gene independent ROS mediated apoptosis in colon cancer cells [J]. *Toxicon* ,2023 ,233(7) : 107243. DOI: 10.1016/j.toxicon.2023.107243.

[6] 王玲.NOC2L 在肝细胞癌中的作用和分子机制研究[D].北京:北京大学医学部,2022.

[7] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会头颈外科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会头颈学组,李晓明.喉癌外科手术及综合治疗专家共识[J].*中华耳鼻咽喉头颈外科杂志* ,2014 ,49(8) : 620-

626. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2014.08.002.

[8] 翟海晖,刘元祺,张从政,等.P53 与肿瘤代谢的最新研究进展[J].*中国癌症杂志* ,2023 ,33(11) : 1032-1040. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.11.009.

[9] Singh D.Graphene oxide (GO) layered bioconjugates: An effective strategy for delivering p53 Gene for adenocarcinoma [J]. *Recent Pat Nanotechnol* , 2024(1) : 35-51. DOI: 10.2174/0118722105290129240122104901.

[10] Ooi YJ ,Wen Y ,Zhu J ,et al.Codelivery of doxorubicin and p53 Gene by β -cyclodextrin-based supramolecular nanoparticles formed via host-guest complexation and electrostatic interaction [J]. *Biomacromolecules* , 2024 , 25(5) : 2980-2989. DOI: 10.1021/acs.biomac.4c00123.

[11] Dokunmu TM ,Opara SC ,Imaga NA ,et al.P53 Gene expression and nitric oxide levels after artemisinin-caffeine treatment in breast ,lungs and liver of DMBA-induced tumorigenesis [J]. *Asian Pac J Cancer Prev* ,2023 ,24(2) : 451-458. DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.2.451.

[12] Cheng F ,Zhao S ,Li J ,et al.Enhanced effect of recombinant adenoviruses co-expression of ING4 and OSM on anti-tumour activity of laryngeal cancer [J]. *J Cell Mol Med* ,2022 ,26(5) : 1556-1566. DOI: 10.1111/jcmm.17192.

[13] Wu Z ,Zhu Z ,Fu L.Integrating GEO network pharmacology and in vitro assays to explore the pharmacological mechanism of *Brucea fructus* against laryngeal cancer [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* , 2024 ,397(1) : 4165-4181. DOI: 10.1007/s00210-023-02869-9.

[14] 谷佳.miR-552 通过靶向 p53 调控喉癌细胞生长、转移和干性的研究[D].沈阳:中国医科大学,2022.

[15] Niu H ,Zhu Y ,Wang J ,et al.Effects of USP7 on radiation sensitivity through p53 pathway in laryngeal squamous cell carcinoma [J]. *Transl Oncol* ,2022 ,22(9) : 101466. DOI: 10.1016/j.tranon.2022.101466.

[16] Kara A ,Turan G ,Güven M ,et al.Ki-67 ,p-53 ,E-Cadherin ,and β -Catenin expression of advanced glotto-subglottic and supraglottic larynx carcinomas [J]. *Niger J Clin Pract* ,2022 ,25(9) : 1424-1429. DOI: 10.4103/njep.njep_1693_21.

[17] 艾合买提江·艾力江.喉癌患者中 P16、P53 和 Ki-67 表达与临床病理特征及预后的关系[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2022.

[18] Li Y ,Wang L ,Liu X ,et al.NIR promotes progression of colorectal cancer through regulating RB [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* ,2021 ,1868(1) : 118856. DOI: 10.1016/j.bbamer.2020.118856.

[19] Wu L ,Ma CA ,Zhao Y ,et al.Aurora B interacts with NIR-p53 , leading to p53 phosphorylation in its DNA-binding domain and subsequent functional suppression [J]. *J Biol Chem* ,2011 ,286(3) : 2236-2244. DOI: 10.1074/jbc.M110.174755.

[20] Chen B ,Dong C ,Wang F ,et al.Knockdown of NIR suppresses breast cancer cell proliferation via promoting FOXO3 [J]. *Onco Targets Ther* ,2021 ,14(6) : 637-651. DOI: 10.2147/OTT.S287464.

[21] Woodley N ,Rogers A ,Turnbull K ,et al.Prognostic scores in laryngeal cancer [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol* ,2022 ,279(7) : 3705-3715. DOI: 10.1007/s00405-021-07233-2.

[22] Itamura K ,Hsue VB ,Barbu AM ,et al.Diagnostic assessment (imaging) and staging of laryngeal cancer [J]. *Otolaryngol Clin North Am* ,2023 ,56(2) : 215-231. DOI: 10.1016/j.otc.2022.12.006.

[23] 曾妮,高芳芳,王爱华,等.miR-552 和 HSP90 α 与喉癌临床病理因素及预后的相关性研究[J].*疑难病杂志* ,2024 ,23(1) : 57-62. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.01.010.

(收稿日期:2024-06-06)