

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.11.018

论著 · 临床

鼻咽癌组织中核连蛋白 2、整合素 $\beta 3$ 表达及其临床预后评估价值

徐菲, 黄庆艳, 周江会, 黄佳露, 翟亮



基金项目: 上海市卫生健康委员会卫生行业临床研究项目(202040168)

作者单位: 200433 上海, 海军军医大学第一附属医院耳鼻喉科(徐菲、黄庆艳、周江会、黄佳露); 201999 上海中医药大学附属宝山医院耳鼻喉科(翟亮)

通信作者: 翟亮, E-mail: zhaicat320@163.com

【摘要】 目的 研究鼻咽癌(NPC)组织中核连蛋白 2(NUCB2)、整合素 $\beta 3$ (ITGB3)的表达及其对 NPC 患者预后评估价值。方法 回顾性收集 2017 年 3 月—2018 年 3 月海军军医大学第一附属医院耳鼻喉科收治的 NPC 术后患者 94 例的癌组织及癌旁组织。采用实时荧光定量 PCR(qPCR)和免疫组织化学法检测癌组织和癌旁组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 和蛋白表达;Kaplan-Meier 法分析 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达对 NPC 患者生存预后的影响;Cox 回归分析 NPC 患者预后的影响因素。结果 NPC 患者癌组织 NUCB2、ITGB3 蛋白表达阳性率分别为 95.74%(90/94)、87.23%(82/94),高于癌旁组织的 8.51%(8/94)、10.64%(10/94),差异有统计学意义($\chi^2/P=143.323/<0.001, 29.139/<0.001$);NPC 患者癌组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 的相对表达量高于癌旁组织,差异有统计学意义($t/P=49.760/<0.001, 43.704/<0.001$);TNM 分期 III~IV 期的 NPC 癌组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达水平高于 TNM 分期 I~II 期($t/P=17.443/<0.001, 14.275/<0.001$)。NUCB2 高表达组 5 年总生存率为 52.17%(24/46),低于 NUCB2 低表达组的 83.33%(40/48)(Log-rank $\chi^2=10.941, P=0.001$);ITGB3 高表达组 5 年总生存率为 53.33%(24/45),低于 ITGB3 低表达组的 81.63%(40/49)(Log-rank $\chi^2=9.832, P=0.002$)。Cox 回归分析结果表明,TNM 分期 III~IV 期、NUCB2 mRNA 升高、ITGB3 mRNA 升高为影响 NPC 患者预后的独立危险因素[OR(95%CI)=1.608(1.225~2.112), 1.839(1.228~2.753), 1.738(1.246~2.426)]。结论 NPC 组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 和蛋白表达上调,两者参与 NPC 肿瘤的进展过程,是评估 NPC 患者预后的标志物。

【关键词】 鼻咽癌;核连蛋白 2;整合素 $\beta 3$;临床病理特征;预后**【中图分类号】** R739.6 **【文献标识码】** A

A study on the expression and prognostic value of nucleonectin 2 and integrin $\beta 3$ in nasopharyngeal cancer tissues Xu Fei*, Huang Qingyan, Zhou Jianghui, Huang Jialu, Zhai Liang. * Department of Otolaryngology, First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China

Funding program: Shanghai Municipal Health Commission Health Industry Clinical Research Project (202040168)

Corresponding author: Zhai Liang, E-mail: zhaicat320@163.com

【Abstract】 Objective To study the expression of nucleonectin 2 (NUCB2) and integrin $\beta 3$ (ITGB3) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and their prognostic value in NPC patients. **Methods** The cancer tissues and adjacent tissues of 94 patients with NPC who were admitted to the Department of Otolaryngology in the First Affiliated Hospital of Naval Medical University from March 2017 to March 2018 were collected. Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) and immunohistochemistry were used to detect the expression of NUCB2 and ITGB3 mRNA and protein in cancer tissues and adjacent tissues. Kaplan-Meier method was used to analyze the effect of NUCB2 and ITGB3 mRNA expression on the survival and prognosis of NPC patients. Cox regression analysis was used to analyze the prognostic factors of NPC patients. **Results** The positive rates of NUCB2 and ITGB3 protein expression in cancer tissues of NPC patients were 95.74% (90/94) and 87.23% (82/94), respectively, which were higher than 8.51% (8/94) and 10.64% (10/94) in adjacent tissues ($\chi^2/P=143.323/<0.001, 29.139/<0.001$); The relative expression of NUCB2 and ITGB3 mRNA in cancer tissues of NPC patients was higher than that in adjacent tissues, and the difference was statistically significant ($t/P=49.760/<0.001, 43.704/<0.001$); The expression levels of NUCB2 and ITGB3 mRNA in NPC tissues of TNM stage III~IV were higher than those of TNM stage I~II ($t/P=17.443/<0.001,$

14.275/ <0.001). The 5-year overall survival rate of NUCB2 high expression group was 52.17 % (24/46), which was lower than that of NUCB2 low expression group (83.33 %, 40/48) (Log-rank $\chi^2=10.941, P=0.001$); The 5-year overall survival rate of ITGB3 high expression group was 53.33 % (24/45), which was lower than 81.63 % (40/49) of ITGB3 low expression group (Log-rank $\chi^2=9.832, P=0.002$). TNM stage III ~ IV, increased NUCB2 mRNA and increased ITGB3 mRNA were independent risk factors affecting the prognosis of NPC patients [OR(95% CI)=1.608(1.225-2.112), 1.839(1.228-2.753), 1.738(1.246-2.426)]. **Conclusion** The mRNA and protein expressions of NUCB2 and ITGB3 are up-regulated in NPC tissues. They are involved in the progression of NPC tumors and are markers for evaluating the prognosis of NPC patients.

【Key words】 Nasopharyngeal carcinoma; Nucleonectin 2; Integrin β 3; Clinical pathological features; Prognosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是常见头颈部恶性肿瘤,由于位置隐匿,患者就诊时多为中晚期,生存预后较差^[1]。放疗是 NPC 的主要治疗方式,特别是随着化疗及靶向治疗的联合应用, NPC 的疗效有了很大的改善,但肿瘤仍可发生复发转移^[2]。核连蛋白 2(nucleonectin 2, NUCB2)具有 EF 折叠结构域,能够结合钙离子,参与下丘脑进食调节和血管内皮细胞肿瘤坏死因子的释放^[3]。研究表明,黑色素瘤中 NUCB2 表达上调,其能够抑制癌细胞内质网应激的发生,抑制细胞凋亡,促进癌细胞转移^[4]。整合素 β 3(integrin β 3, ITGB3)编码蛋白构成整合素 β 链,可以与多个伴侣蛋白结合,参与细胞黏附以及整合素介导的细胞内信号传导过程^[5]。研究表明,乳腺癌中 ITGB3 表达上调,其能与硫酸乙酰肝素蛋白多糖相互作用,介导细胞外囊泡的内吞和内化过程,促进癌细胞转移^[6]。目前 NPC 中 NUCB2、ITGB3 的表达及预后意义尚不清楚。本研究分析 NPC 组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 和蛋白表达,探究两者的临床预后价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2017 年 3 月—2018 年 3 月海军军医大学第一附属医院耳鼻喉科收治的 NPC 术后患者 94 例的癌组织及癌旁组织,患者中男 57 例,女 37 例;年龄 32~79(63.51 \pm 6.12)岁;吸烟史 40 例;病理类型:角化性鳞癌 20 例,非角化性分化型鳞癌 28 例,非角化性未分化型鳞癌 46 例;TNM 分期: I ~ II 期 32 例, III ~ IV 期 62 例;分化程度:高中分化 52 例,低分化 42 例;淋巴结转移 41 例。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2023-01-005),患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①经病理学诊断为 NPC;②初发且入院之前未接受放化疗治疗;③患者依从性高,能够接受入院后的相关治疗及随访。(2)排除标准:①复发性或肿瘤源自其他器官肿瘤转移;②合并慢性阻塞性肺气肿、肾功能衰竭等其他严重疾病;③合并精神障碍性疾病、自身免疫性疾病等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 NUCB2、ITGB3 mRNA 检测:行实时荧光定量 PCR(qPCR)检测 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达水平。术中留取 NPC 患者部分癌组织及癌旁组织(距离癌组织 0.5 cm 以上,经病理证实为正常组织)经液氮冷冻后研磨成末,使用 TRIzol 试剂(上海远慕生物科技有限公司,货号 YM-0110-168)提取总 RNA,再使用 Takara 试剂(广州威佳科技有限公司,货号 RR901Q)将 RNA 逆转录为互补 DNA。以互补 DNA 为模板,根据 SYBR[®] Premix Ex Taq[™]试剂(北京伊塔生物科技有限公司,货号 SY4008)说明书建立 qPCR 反应。以 GAPDH 为内参,NUCB2、ITGB3 mRNA 的上下游引物由北京睿博兴科生物技术有限公司设计合成。反应程序:95 $^{\circ}$ C 5 min 1 次,95 $^{\circ}$ C 30 s,60 $^{\circ}$ C 30 s,70 $^{\circ}$ C 32 s,共计 40 个循环。NUCB2 上游引物 5'-ATGAGGTGGAG-GACCATCCTG-3',下游引物 5'-TGGTTCTATCTTCG-CACTTTCC-3'; ITGB3 上游引物 5'-TGCGAAGAT-AGAACCACCAGA-3',下游引物 5'-TTCTTTGCTTAGC-CTCCCACT-3';内参 GAPDH 上游引物 5'-GGGAG-GCTAAGCAAAGAAGACTG-3',下游引物 5'-TCCAT-GCCTATATCTTGAAGGGA-3'。采用 2^{- $\Delta\Delta$ CT}法计算 NUCB2、ITGB3 mRNA 相对表达量。以 NUCB2、ITGB3 的平均值 3.53、2.79 为界,分为 NUCB2 高表达组 46 例(\geq 3.53)和 NUCB2 低表达组 48 例($<$ 3.53),ITGB3 高表达组 45 例(\geq 2.79)和 ITGB3 低表达组 49 例($<$ 2.79)。

1.3.2 NUCB2、ITGB3 蛋白检测:采用免疫组织化学法检测 NPC 患者癌组织及癌旁组织中 NUCB2、ITGB3 蛋白表达。将术中获取的癌组织及癌旁组织甲醛固定后,按常规免疫组化方法进行染色。NUCB2 抗体购自美国 GeneTex 公司(货号 GTX47488),ITGB3 抗体购自北京百奥莱博公司(货号 Z18783)。稀释倍数均为 1:100。DAB 显色后树脂封片,显微镜(日本 Olympus 公司,DX31 型)下拍照并观察染色情况。染色强度:无染色 0 分,浅黄色 1 分,棕褐色 2 分。染色面积: \leq 25% 1 分,26%~50% 2 分, \geq 51% 3 分。采用半定量

法评估,染色强度和染色面积评分的乘积计算染色评分,≥2 分为阳性,<2 分为阴性。

1.3.3 随访: NPC 患者病理确诊后均接受放化疗治疗,治疗结束后定期门诊随访。共随访 5 年,第 1~2 年每 3 个月 1 次,第 3~5 年每 6 个月 1 次。记录随访中患者的死亡情况及死亡原因,随访截止时间为 2023 年 4 月 1 日,随访终点为死亡或随访结束。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用卡方检验;正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用两独立样本 *t* 检验;采用 Kaplan-Meier 曲线分析 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达对 NPC 患者生存预后的影响;Cox 回归分析 NPC 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 NPC 组织和癌旁组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达比较 NPC 患者癌组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 的相对表达量高于癌旁组织,差异有统计学意义(*P*<0.01),见表 1。

表 1 NPC 组织和癌旁组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Comparison of NUCB2 and ITGB3 mRNA expression in NPC tissues and adjacent tissues

组别	例数	NUCB2	ITGB3
癌旁组织	94	1.12±0.21	1.05±0.11
癌组织	94	3.53±0.42	2.79±0.37
<i>t</i> 值		49.760	43.704
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 NPC 组织和癌旁组织中 NUCB2、ITGB3 蛋白表

表 2 NPC 组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达在不同临床/病理特征中的差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of mRNA expression differences of NUCB2 and ITGB3 in NPC tissues across different clinical/pathological features

项目	例数	NUCB2(<i>n</i> =94)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	ITGB3(<i>n</i> =94)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别	男	57	3.58±0.44	0.151	2.83±0.37	3.48	0.181
	女	37	3.45±0.40		2.73±0.32	3.48	
年龄	≤60 岁	41	3.45±0.35	0.117	2.75±0.30	3.48	0.335
	>60 岁	53	3.59±0.45		2.82±0.38	3.48	
吸烟史	有	40	3.57±0.48	0.417	2.81±0.37	3.48	0.675
	无	54	3.50±0.39		2.78±0.32	3.48	
病理类型	角化性鳞癌	20	3.48±0.45	0.586	2.79±0.36	3.48	0.834
	非角化性分化型鳞癌	28	3.60±0.39		2.82±0.33	3.48	
	非角化性未分化型鳞癌	46	3.51±0.45		2.77±0.35	3.48	
分化程度	高中分化	52	3.50±0.38	0.416	2.77±0.38	3.48	0.503
	低分化	42	3.57±0.39		2.82±0.33	3.48	
TNM 分期	I~II 期	32	2.41±0.35	<0.001	2.02±0.30	3.48	<0.001
	III~IV 期	62	4.11±0.49		3.19±0.41	3.48	
淋巴结转移	有	41	3.61±0.37	0.105	2.83±0.39	3.48	0.335
	无	53	3.47±0.44		2.76±0.31	3.48	

达比较 NPC 组织中 NUCB2、ITGB3 蛋白位于细胞质和细胞膜,癌组织阳性率分别为 95.74%(90/94)、87.23%(82/94),高于癌旁组织的 8.51%(8/94)、10.64%(10/94),差异有统计学意义($\chi^2 = 143.323, 29.139, P$ 均<0.001),见图 1。

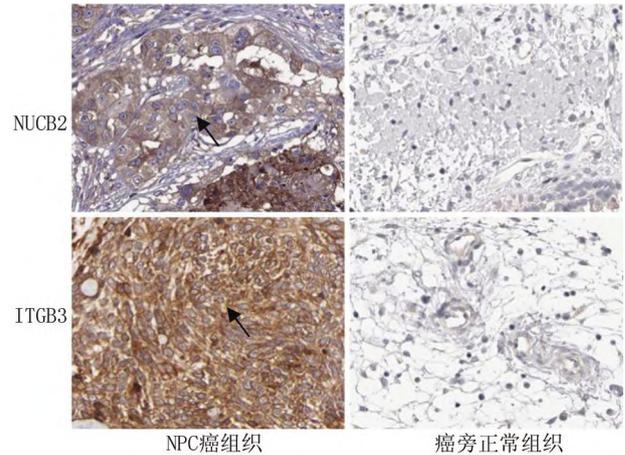


图 1 NPC 组织及癌旁组织中 NUCB2、ITGB3 蛋白表达(免疫组化染色,×200)

Fig.1 Expression of NUCB2 and ITGB3 proteins in NPC tissue and adjacent tissues (immunohistochemistry staining, ×200)

2.3 NPC 组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达在不同临床/病理特征中的差异比较 NPC 组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达水平在性别、年龄、吸烟史、病理类型、分化程度、淋巴结转移中比较差异无统计学意义(*P*>0.05);TNM 分期 III~IV 期的 NPC 癌组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达水平高于 TNM 分期 I~II 期(*P*<0.01),见表 2。

2.4 癌组织中 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达不同对 NPC 患者生存预后的影响 NPC 患者 94 例至随访结束时死亡 30 例,5 年总生存率 68.09% (64/94)。NUCB2 高表达组 5 年总生存率为 52.17% (24/46), 低于 NUCB2 低表达组的 83.33% (40/48) (Log-rank $\chi^2 = 10.941, P = 0.001$); ITGB3 高表达组 5 年总生存率为 53.33% (24/45), 低于 ITGB3 低表达组的 81.63% (40/49) (Log-rank $\chi^2 = 9.832, P = 0.002$), 见图 2。

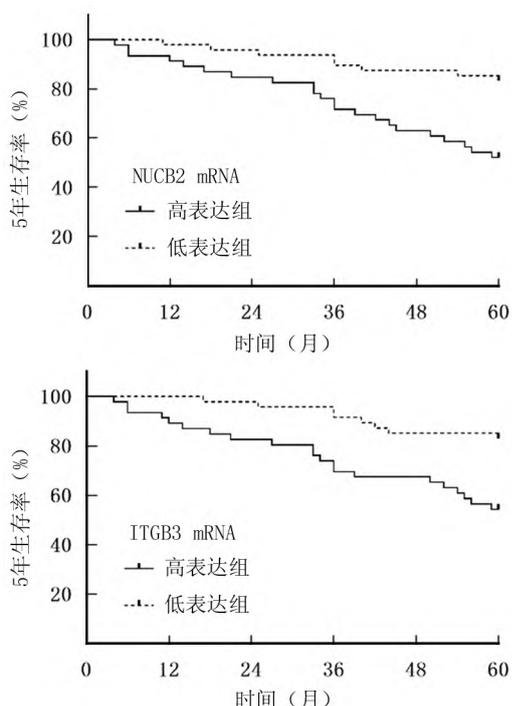


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 NUCB2、ITGB3 mRNA 表达不同对 NPC 患者生存预后的影响

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the impact of different mRNA expressions of NUCB2 and ITGB3 on the survival prognosis of NPC patients

2.5 Cox 回归分析 NPC 患者预后的影响因素 以 NPC 患者预后为因变量 (1=死亡,0=生存), 以上述结果中 $P < 0.05$ 项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: TNM 分期 III ~ IV 期、NUCB2 mRNA 升高、ITGB3 mRNA 升高为影响 NPC 患者预后的独立危

险因素, 见表 3。

3 讨论

NPC 是人类常见恶性肿瘤, 全球每年新发病例达 12.9 万例, 死亡 7.3 万例^[7]。目前 NPC 采用多学科、综合治疗的模式, 放射治疗是鼻咽癌的主要治疗方式之一, 化疗及靶向治疗可进一步提高 NPC 的治疗效果。但 NPC 治疗后复发和转移仍是导致治疗失败的主要原因。TNM 分期系统是目前评估 NPC 患者治疗预后的重要指标, 但由于肿瘤异质性, 难以准确评估 NPC 患者的预后^[8]。研究影响 NPC 预后的标志物, 对于指导 NPC 临床治疗意义重大。

NUCB2 又称 NEFA, 广泛分布于中枢神经系统和外周组织, 结构上包含信号肽、EF 折叠结构域, 具有 DNA/ Ca^{2+} 结合能力, 具有调节食物摄入、减少胃肠动力等生理功能^[9]。研究表明, NUCB2 在乳腺癌、膀胱癌等肿瘤中过表达, 其参与肿瘤发生、侵袭、迁移等癌症进展的各个阶段, 是新的肿瘤标志物^[10]。本研究, NPC 癌组织中 NUCB2 在 mRNA 和蛋白水平表达均显著升高, 这与既往学者在 NPC 组织中检测的结果一致^[11], 但该研究纳入的 NPC 患者仅 39 例, 纳入的样本量较小。NPC 中 NUCB2 的表达上调与非编码 RNA 的调控异常有关。研究表明, 肾癌中环状 RNA_0000274RNA 作为分子海绵, 结合微小 RNA-338-3p, 微小 RNA-338-3p 不能结合 NUCB2 mRNA 的 3' 非编码区, 增加 NUCB2 mRNA 的稳定性及蛋白表达, NUCB2 激活下游 Jacus 相关激酶 1/信号转导与转录激活因子 3 信号通路, 促进癌细胞的增殖及侵袭^[12]。本研究中, NPC 癌组织中 NUCB2 的表达与 TNM 分期有关, 提示 NUCB2 能够促进 NPC 的肿瘤进展。有学者在基础实验中证实, 微小 RNA-30a-5p 在 NPC 组织和细胞中表达下调, 引起其下游靶基因 NUCB2 的表达上调, NUCB2 能够促进 NPC 肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力, 导致 NPC 肿瘤的恶性进展^[13]。另外, 有学者在 NPC 肿瘤细胞系 CNE1 中发现, NUCB-2 的过表达能够上调 Nsfatin-1 等代谢产物的表达水平, 增强丝裂原活化蛋白激酶信号通路的信号传导, 促进癌细胞的恶性增殖^[11]。本研究证实, NUCB2 mRNA 的表达升高能

表 3 多因素 Cox 回归分析 NPC 患者预后影响因素

Tab.3 Multivariate Cox regression analysis of prognostic factors in NPC patients

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
TNM 分期 III ~ IV 期	0.475	0.139	11.678	<0.001	1.608	1.225 ~ 2.112
NUCB2 mRNA 升高	0.609	0.206	8.740	<0.001	1.839	1.228 ~ 2.753
ITGB3 mRNA 升高	0.553	0.170	10.582	<0.001	1.738	1.246 ~ 2.426

够增加 NPC 患者不良预后的风险。分析其原因, NUCB2 不仅有助于促进 NPC 的肿瘤进展, 还能够降低癌细胞对化疗和放疗的敏感性, 导致 NPC 患者的不良预后。既往学者在胶质瘤中发现, NUCB2 的过表达能够抑制替莫唑胺化疗治疗诱导的癌细胞凋亡, 上调化疗后 DNA 损伤修复蛋白的表达水平, 增加化疗治疗的抵抗性, 导致患者不良预后。此外, NUCB2 还能够增强放射处理后 GBM8401 和 U87-MG 细胞中 DNA 修复蛋白如聚 ADP 核糖聚合酶 1 和 X 射线修复交叉互补蛋白 1 的表达, 促进非同源末端连接和同源重组修复过程, 增强癌细胞放射治疗中的 DNA 损伤修复能力^[14]。

ITGB3 也称 CD61 或 GP3A, 是整合素家族的重要成员, 其作为细胞表面的黏附受体, 参与肿瘤代谢的重编程、基质和免疫微环境的形成及维持肿瘤的干性等, 是新的肿瘤诊断及治疗靶点^[15]。本研究中, NPC 组织中 ITGB3 表达升高, 提示 ITGB3 参与 NPC 的肿瘤过程。肿瘤中 ITGB3 的表达受缺氧微环境的调控, 癌细胞的过度增殖导致肿瘤微环境处于缺血缺氧的状态, 引起癌细胞中缺氧诱导因子 1 α 的表达升高, 缺氧诱导因子 1 α 能够结合 ITGB3 基因的启动子区域, 在转录水平上调 ITGB3 的蛋白表达, ITGB3 能够激活黏着斑激酶/AKT 信号通路, 促进肿瘤上皮间充质转化及肿瘤血管生成, 促进肿瘤细胞的侵袭转移及血行转移^[16]。此外, ITGB3 mRNA 还受到微小 RNA 转录后水平的调控。有学者在结直肠癌中发现, 微小 RNA-124-3p 的表达下调能够增加 ITGB3 mRNA 的稳定性及表达, 促进癌细胞的恶性增殖^[17]。本研究中, 临床分期 III ~ IV 期 NPC 组织中 NUCB2 mRNA 明显升高, 提示 NUCB2 能够促进 NPC 的肿瘤进展。分析其机制, NPC 中血小板衍生的细胞外囊泡能够增加 NPC 细胞中 ITGB3 的蛋白稳定性, 激活细胞外调节信号激酶/活性转录因子 4/核因子 E2 相关因子 2 通路, 增加溶质载体家族 7 成员 11 的表达, 增强细胞内还原性谷胱甘肽水平, 抑制癌细胞铁死亡, 促进 NPC 细胞的转移^[18]。另有学者发现, 乳腺癌中能够与迁移侵袭抑制蛋白基因 MIIP 相互作用并促进其经泛素蛋白酶体途径进行 ITGB3 降解, 促进血管内皮生长因子 A 的表达, 并激活 β -连环蛋白及癌细胞上皮-间质转化的发生, 促进肿瘤血管生成、侵袭和转移^[19]。本研究证实, ITGB3 mRNA 的表达升高能够增加 NPC 患者不良预后的风险, 是新的评估 NPC 患者预后的肿瘤标志物。分析其原因, ITGB3 的表达能够增强癌细胞的顺铂耐药性, 降低患者辅助治疗的有效性, 导致患者不良预

后。研究表明, 骨肉瘤中 ITGB3 的表达能够激活丝裂原活化蛋白激酶和血管内皮生长因子信号通路, 增强癌细胞对顺铂的耐药性, 增加肿瘤复发风险, 导致患者不良预后^[20]。有学者报道, 在髓母细胞瘤中 ITGB3 高表达的患者对放疗的敏感性显著降低, 而在利用 ITGB3 的竞争性配体模拟物 Cilenitide 抑制 ITGB3 后, 癌细胞对放疗的敏感性明显增加, 是潜在的提高放疗敏感性的治疗靶点^[21]。

综上所述, NPC 中 NUCB2、ITGB3 mRNA 和蛋白表达均升高, 两者均与 TNM 分期有关, 在 NPC 肿瘤进展中均发挥促癌作用。NUCB2 mRNA 升高、ITGB3 mRNA 升高是影响 NPC 预后的危险因素, 为临床医生评估 NPC 患者的预后提供了新思路。本研究存在一定局限性, 由于是回顾性研究, 可能存在研究对象纳入的选择偏向, 这些因素可能导致试验结果出现误差, 有待今后设计前瞻性多中心临床试验进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

徐菲: 提出研究方向、研究思路, 设计论文框架, 论文撰写; 黄庆艳: 分析试验数据, 论文审核; 周江会、黄佳露: 实施研究过程, 资料搜集整理; 翟亮: 文献调研与整理, 论文修改

参考文献

- [1] Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (dagger) [J]. *Ann Oncol*, 2021, 32(4): 452-465. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.12.007.
- [2] 梁忠国, 朱小东. 鼻咽癌放疗技术与靶区的研究进展 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2021, 13(3): 316-320. DOI: 10.3969/j.issn.1674-5671.2021.03.17.
- [3] 董青, 丁飞, 郭浩, 等. Nesfatin-1/NUCB2 在幽门螺杆菌感染相关早期胃癌患者中的表达及临床意义 [J/OL]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2023, 17(7): 783-789. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2023.07.005.
- [4] Zhang D, Lin J, Chao Y, et al. Regulation of the adaptation to ER stress by KLF4 facilitates melanoma cell metastasis via upregulating NUCB2 expression [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 176-183. DOI: 10.1186/s13046-018-0842-z.
- [5] 李睿慧, 董航, 王辰因, 等. 丹皮酚调控 ITGB3/p38MAPK 抑制乳腺癌细胞增殖侵袭与上皮-间质转化 [J]. *国际免疫学杂志*, 2024, 47(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2024.01.001.
- [6] Fuentes P, Sese M, Guijarro PJ, et al. ITGB3-mediated uptake of small extracellular vesicles facilitates intercellular communication in breast cancer cells [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4261-4272. DOI: 10.1038/s41467-020-18081-9.
- [7] Chang ET, Ye W, Zeng YX, et al. The evolving epidemiology of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2021, 30(6): 1035-1047. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-20-1702.
- [8] 戴振兴, 陈楷, 王景芝, 等. 血清 SPARC 及 SERPIND1 与鼻咽癌患

- 者放疗敏感性及预后的相关性[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(6): 669-674. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.06.006.
- [9] Zhou Q, Liu Y, Feng R, et al. NUCB2: Roles in physiology and pathology[J]. *J Physiol Biochem*, 2022, 78(3): 603-617. DOI: 10.1007/s13105-022-00895-4.
- [10] Cho JM, Moon KT, Lee HJ, et al. Nucleobindin 2 expression is an independent prognostic factor for bladder cancer[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(13): 19597-19606. DOI: 10.1097/MD.00000000000019597.
- [11] Liang Y, Ma Y, Wang K, et al. NUCB-2/Nesfatin-1 promotes the proliferation of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Cancer Cell Int*, 2023, 23(1): 181-192. DOI: 10.1186/s12935-023-03038-x.
- [12] Qi Q, Sun Y, Yang Y, et al. Circ_0000274 contributes to renal cell carcinoma progression by regulating miR-338-3p/NUCB2 axis and JAK1/STAT3 pathway[J]. *Transpl Immunol*, 2022, 74(8): 101626-101634. DOI: 10.1016/j.trim.2022.101626.
- [13] Li M, Wang Y, Zhao Q, et al. MiR-30a-5p inhibits proliferation, migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting NUCB2[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2021, 40(8): 1274-1285. DOI: 10.1177/0960327121991913.
- [14] Lin IC, Chang CH, Chong YB, et al. Role of nucleobindin-2 in the clinical pathogenesis and treatment resistance of glioblastoma[J]. *Cells*, 2023, 12(19): 2420-2431. DOI: 10.3390/cells12192420.
- [15] 周仕轶, 尤耀东, 赵涛, 等. 扶正化痰解毒汤调控 ITGB3-Ras 轴对人前列腺癌细胞生物学行为的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2023, 46(2): 29-38. DOI: 10.13593/j.cnki.51-1501/r.2023.02.029.
- [16] Wang G, Yang Q, Li M, et al. Quantitative proteomic profiling of tumor-associated vascular endothelial cells in colorectal cancer[J]. *Biol Open*, 2019, 8(5): 4838-4845. DOI: 10.1242/bio.042838.
- [17] Wu Q, Zhong H, Jiao L, et al. MiR-124-3p inhibits the migration and invasion of Gastric cancer by targeting ITGB3[J]. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(1): 1527-1532. DOI: 10.1016/j.prp.2019.152762.
- [18] Li F, Xu T, Chen P, et al. Platelet-derived extracellular vesicles inhibit ferroptosis and promote distant metastasis of nasopharyngeal carcinoma by upregulating ITGB3[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(15): 5858-5872. DOI: 10.7150/ijbs.76162.
- [19] Gao Y, Fang Y, Huang Y, et al. MIIP functions as a novel ligand for ITGB3 to inhibit angiogenesis and tumorigenesis of triple-negative breast cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(9): 810-819. DOI: 10.1038/s41419-022-05255-0.
- [20] Li Q, Chen G, Jiang H, et al. ITGB3 promotes cisplatin resistance in osteosarcoma tumors[J]. *Cancer Med*, 2023, 12(7): 8452-8463. DOI: 10.1002/cam4.5585.
- [21] Echavidre W, Durivault J, Gotorbe C, et al. Integrin- α v β 3 is a therapeutically targetable fundamental factor in medulloblastoma tumorigenicity and radioresistance[J]. *Cancer Res Commun*, 2023, 3(12): 2483-2496. DOI: 10.1158/2767-9764.CRC-23-0298.

(收稿日期: 2024-07-21)

(上接 1372 页)

- [13] Wang G, Zhong WC, Bi YH, et al. The prognosis of peroxiredoxin family in breast cancer[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11(1): 9685-9699. DOI: 10.2147/CMAR.S229389.
- [14] Farahzadi R, Valipour B, Fathi E, et al. Oxidative stress regulation and related metabolic pathways in epithelial-mesenchymal transition of breast cancer stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 342-349. DOI: 10.1186/s13287-023-03571-6.
- [15] Zheng J, Guo X, Shioya A, et al. Peroxiredoxin 4 promotes embryonal hepatoblastoma cell migration but induces fetal cell differentiation[J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(6): 2726-2737.
- [16] Huang CY, Lee KC, Tung SY, et al. 2D-DIGE-MS proteomics approaches for identification of gelsolin and peroxiredoxin 4 with lymph node metastasis in colorectal cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(13): 3189-3195. DOI: 10.3390/cancers14133189.
- [17] Liang D, Gao Q, Meng Z, et al. Glycosylation in breast cancer progression and mammary development: Molecular connections and malignant transformations[J]. *Life Sci*, 2023, 326(1): 1-10. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121781.
- [18] Wu Z, Su R, Dai Y, et al. Deep pan-cancer analysis and multi-omics evidence reveal that ALG3 inhibits CD8⁺ T cell infiltration by suppressing chemokine secretion and is associated with 5-fluorouracil sensitivity[J]. *Comput Biol Med*, 2024, 177(1): 1-8. DOI: 10.1016/j.compbio.2024.108666.
- [19] 邢现菲, 李瑞华, 韩亚娟, 等. ALG3 通过 JAK/STAT 通路促进三阴性乳腺癌增殖, 侵袭和迁移[J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(5): 580-588. DOI: 10.13753/j.issn.1007-6611.2023.05.003.
- [20] Sun X, He Z, Guo L, et al. ALG3 contributes to stemness and radioresistance through regulating glycosylation of TGF- β receptor II in breast cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 149-154. DOI: 10.1186/s13046-021-01932-8.
- [21] Luo B, Liu X, Zhang Q, et al. ALG3 predicts poor prognosis and increases resistance to anti-PD-1 therapy through modulating PD-L1 N-link glycosylation in TNBC[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140(1): 1-12. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112875.

(收稿日期: 2024-07-19)