

鼻咽癌组织中 BLU 与 cyclin D1 和 cyclin B1 的表达及其临床意义

朱振潮¹,邱前辉²,詹建东²,张弛²

(1. 南方医科大学珠江医院 耳鼻咽喉头颈外科,广东 广州 510282; 2. 广东省人民医院 广东省医学科学院 耳鼻咽喉头颈外科,广东 广州 510080)

摘 要: **目的** 探究 BLU 与 cyclin D1 和 cyclin B1 在鼻咽癌(NPC)组织中的表达及其临床意义。**方法** 采用免疫组化法检测 97 例 NPC 组织及 36 例慢性鼻咽炎(CN)组织中 BLU 与 cyclin D1、cyclin B1 的表达,运用统计学方法分析三者的表达与 NPC 患者临床病理特征参数及预后的关系。**结果** 在 NPC 组织中,BLU 阳性表达率低于 CN 中的阳性表达率,cyclin D1 与 cyclin B1 阳性表达率高于 CN 组织的阳性表达率($P<0.05$)。BLU 表达与年龄、T 分期有相关性,cyclin D1 表达与临床分期、淋巴结转移有相关性,cyclin B1 表达与临床分期与 T 分期有相关性($P<0.05$)。Spearman 等级相关分析结果显示 BLU 与 cyclin D1 在 NPC 组织中表达呈负相关($r = -0.378$, $P = 0.011$),BLU 与 cyclin B1 在 NPC 组织中表达无明显相关性($r = 0.096$, $P = 0.089$),cyclin D1 与 cyclin B1 在 NPC 组织中表达无相关性($r = 0.084$, $P = 0.191$)。BLU 表达阳性组的总生存率高于表达阴性组,cyclin D1 表达阳性组总生存率低于表达阴性组($P<0.05$),cyclin B1 表达阳性组与表达阴性组总生存率差异无统计学意义($P>0.05$)。Log-rank 法分析结果显示 BLU、cyclin D1、T 分期、N 分期与患者的预后有关($P<0.05$);Cox 回归模型分析显示 BLU、cyclin D1 及淋巴结转移是 NPC 预后的独立预测因子。**结论** BLU 表达下调,而 cyclin B1 和 cyclin D1 高表达,可能在 NPC 发生发展中产生重要作用,其有可能成为其中评估 NPC 预后的标志物。

关 键 词:鼻咽癌;BLU;cyclin D1;cyclin B1;预后
中图分类号:R739. 63

Expressions of BLU, cyclin D1 and cyclin B1 and their clinical significances in nasopharyngeal carcinoma

ZHU Zhengchao¹, QIU Qianhui², ZHAN Jiandong², ZHANG Chi²

(1. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, China; 2. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangdong Academy of Medical Sciences, Guangzhou 510080, China)

Abstract: **Objective** To explore the expressions of BLU, cyclin D1 and cyclin B1 and their clinical significances in nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** Immunohistochemical method was used to evaluate the expressions of BLU, cyclin D1 and cyclin B1 in 97 NPC tissues and 36 chronic nasopharyngitis tissues, and the relationships between the expressions of these three proteins and clinicopathological characteristic parameters as well as the prognosis of NPC patients were analyzed. **Results** The positive rate of BLU in NPC was lower than that in chronic nasopharyngitis, while the positive rates of cyclin D1 and cyclin B1 in NPC were higher than those in chronic nasopharyngitis (all $P<0.05$). BLU expression was correlated with patients' age and T stage of tumor, while cyclin D1 expression was correlated with clinical stage and lymph node metastasis, and cyclin B1 expression was correlated with clinical stage and T stage (all $P<0.05$). Spearman rank correlation analysis showed that BLU was negatively correlated with cyclin D1 ($r = -0.378$, $P = 0.011$) but not significantly correlated with cyclin B1 in NPC tissues ($r = 0.096$, $P = 0.089$), and cyclin D1 and cyclin B1 were not

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81873690)。
第一作者简介:朱振潮,男,硕士研究生,医师。
通信作者:邱前辉,Email:qiuqianhui@hotmail.com

significantly correlated in NPC tissues ($r=0.084$, $P=0.191$). The overall survival rate of the BLU positive NPC group was higher than that of the negative group, and the overall survival rate of the cyclin D1 positive NPC group was lower than that of the negative group ($P<0.05$). In addition, the difference of the overall survival rate between the cyclin B1 positive group and the negative group was statistically insignificant ($P>0.05$). The log-rank analysis indicated that BLU, cyclin D1 and T stage as well as N stage were related to the prognosis of the NPC patients (all $P<0.05$). Cox regression model analysis showed that BLU, cyclin D1 and lymph node metastasis were independent predictors in the prognosis. **Conclusion**

The down-regulated expression of BLU and up-regulated expressions of cyclin B1 and cyclin D1 may play important roles in the occurrence and development of NPC. Therefor, they may be used as markers to evaluate the prognosis of NPC patients.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; BLU; Cyclin D1; Cyclin B1; Prognosis

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国华南地区最常见的恶性肿瘤之一,其发病部位隐匿,早期症状不明显,且容易较早发生淋巴结或远处转移^[1]。放疗是其最主要的治疗手段,虽然随着影像学水平和放疗技术的提高,NPC的局部区域控制率得到明显的提高,但淋巴结或远处转移率仍未见明显下降^[2]。因此,寻找NPC发生发展的重要靶向标志物,对肿瘤精准治疗及预后判断等具有重要的指导意义。

Zinc-finger, MYND-type containing 10 (ZMYND 10),简称为抑癌基因 *BLU*,是在人类染色体 3P21.3 区域内被检测到的第 1 个与 NPC 相关的抑癌基因^[3]。之后在许多关于 *BLU* 的报道中,*BLU* 基因在众多肿瘤中频繁下调或缺失,提示其可能是肿瘤发生发展的重要靶向因子^[4]。*cyclin D1* 是细胞分裂周期 G1 间期中最重要的正性调控因子,研究发现,其表达上调,将造成 G1 间期缩短,细胞会提前进入 S 期,使其进程加快、增殖失控,最终导致肿瘤的生长^[5]。而 *cyclin B1* 由 *CCNB1* 基因编码,是细胞分裂周期 G2/M 期中关键的周期蛋白,同样已被各种研究证明其在肿瘤发生、发展中起关键作用^[6]。

目前国内外有关 NPC 发病和预后的相关研究越来越多,但是 *BLU*、*cyclin D1* 和 *cyclin B1* 三者在 NPC 组织中的表达及临床意义却鲜有报道。因此,我们采用免疫组化法检测 NPC 组织及慢性鼻咽炎(chronic nasopharyngitis, CN)组织中 *BLU*、*cyclin D1* 与 *cyclin B1* 的表达情况,分析其与患者临床病理参数及预后之间的关系,为揭示 NPC 发生发展的疾病机制及预后评估提供客观依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集自 2009 年 12 月—2011 年 8 月于广东省人

民医院就诊并进行鼻咽部组织活检且病理确诊为 NPC 患者 97 例,其中男 74 例,女 23 例;年龄 17 ~ 71 岁,平均年龄(50.8 ± 11.4)岁。肿瘤临床分期采用 2010 年美国癌症联合委员会(American Joint Committee on Cancer, AJCC)的分期标准。其中 T1 25 例、T2 28 例、T3 23 例、T4 分 21 例;N0 21 例, N1 ~ N3 76 例;M0 90 例, M1 7 例。临床分期中 I 期 14 例、II 期 26 例、III 期 28 例、IV 期 29 例。非角化未分化型癌 85 例,非角化分化型癌 7 例,低分化鳞状细胞癌 5 例。所有患者在收集标本时,均未接受放疗或化疗等临床治疗。所有患者确诊后行标准化根治性放疗加同步化疗。所有患者均通过电话和(或)门诊复查的形式进行随访,随访时间自患者鼻咽癌确诊后行治疗日开始计算,至最后的随访时间为 2016 年 11 月 15 日,随访结局分别是:死亡、存活及失访。总体生存期(overall survival, OS)指的是标准化治疗开始的时间到患者死亡或最后一次随访的时间。NPC 患者有无淋巴结转移均以 MRI 报告确定。另外,随机选取同期于广东省人民医院耳鼻喉科门诊行鼻咽部活检病理证实为 CN 组织标本,共 36 例,其中男 24 例,女 12 例;年龄 19 ~ 58 岁,平均年龄(32.4 ± 10.3)岁。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 检测方法

组织石蜡包埋后常规 2 μm 切片,67℃ 烤片 2 h。二甲苯脱蜡,梯度乙醇水化处理。然后用枸橼酸钠缓冲溶液进行抗原修复,用 3% 过氧化氢孵育 10 分钟以消除内源性过氧化物酶的活性,将 *BLU*、*cyclin B1* 和 *cyclin D1* (Abcam, USA, 兔抗)均以 1:100 浓度稀释液滴加到每张切片上,于 4℃ 冰箱过夜。滴加二抗,37℃ 孵育 20 min, PBS 液漂洗后滴加 DAB 溶液显色 5 min。苏木素复染后封片观察。上述操作以 PBS 缓冲液代替一抗作为阴性对照。

1.3 检测结果判定

采取独立双盲法判定免疫组化的实验结果,具

体为由两位具有 10 年或以上病理诊断工作经验的病理科医师分别进行独立阅片,随机在显微镜 200 倍镜下进行评估。根据切片的染色强度及阳性细胞率得分之积进行判断。其中染色强度评分标准为:无着色 0 分,弱着色(浅黄色)1 分,中等着色(棕黄色)2 分,强着色(黄褐色)3 分。阳性细胞率判断方法为:阳性细胞 $\leq 5\%$:0 分, $6\% \leq$ 阳性细胞 $\leq 25\%$:1 分, $26\% \leq$ 阳性细胞 $\leq 50\%$:2 分,阳性细胞 $> 50\%$:3 分。两项乘积结果为评分标准:0 分为阴性(-),1~4 分弱阳性(+),5~8 分中等阳性(++),9~12 分强阳性(+++),按照上述评分方法判断出的弱阳性、中等阳性及强阳性均标记为阳性。

1.4 统计学方法

本研究采用 SPSS 22.0(version 22.0, Inc, Chicago, IL, USA)统计学软件进行统计, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。各组阳性率比较采用 χ^2 检验或确切检验法(Fisher 法, $n < 5$ 时),两种蛋白表达的相关性分析采用 Spearman 等级相关分析法。以 Kaplan-Meier 法计算患者总生存率,绘制出生存曲线,进一步采用 Log-rank 检验比较各组生存率的差异,最后采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析,观

察影响 NPC 预后的独立危险因素。

2 结果

2.1 BLU 与 cyclin D1、cyclinB1 在 NPC 及 CN 组织中的表达情况

BLU 在 NPC 或 CN 组织的阳性反应使细胞呈黄褐色或棕黄色,阳性表达主要定位在细胞浆为主。BLU 在 NPC 组织中的阳性表达率为 67.0% (65/97),而在 CN 组织中的阳性表达率为 88.9% (32/36),二者差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.366, P = 0.008$);cyclin D1 主要表达在 NPC 组织细胞中的细胞浆或细胞核,其在 NPC 组织的阳性表达率为 64.9% (63/97),而 CN 组织的阳性表达率为 27.8% (10/36),二者差异具有统计学意义($\chi^2 = 14.651, P < 0.001$);cyclin B1 在 NPC 组织的表达在细胞浆或细胞核,其在 NPC 组织中阳性表达率为 60.8% (59/97),在 CN 组织的阳性表达率则为 22.2% (8/36),二者差异有统计学意义($\chi^2 = 15.651, P < 0.001$)。具体见表 1、图 1~3。

表 1 BLU、cyclin D1 和 cyclin B1 在 NPC 和 CN 组织中的表达

分组	例数	BLU		P	cyclin D1		P	cyclin B1		P
		阳性	阴性		阳性	阴性		阳性	阴性	
NPC	97	65	32		63	34		59	38	
CN	36	32	4	0.008	10	26	<0.001	8	28	<0.001

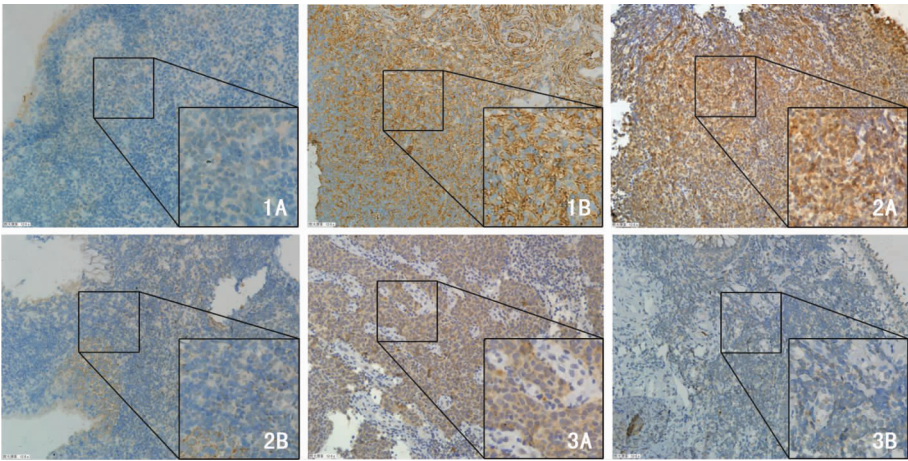


图 1 BLU 在 NPC 组织和 CN 组织中的表达 (SP × 200) 1A:BLU 在 NPC 组织低表达;1B:BLU 在 CN 组织高表达
图 2 cyclin D1 在 NPC 组织和 CN 组织中的表达 (SP × 200) 2A:cyclin D1 在 NPC 组织高表达;2B:cyclin D1 在 CN 组织组织低表达
图 3 cyclin B1 在 NPC 组织和 CN 组织中的表达 (SP × 200) 3A:cyclin B1 在 NPC 组织高表达;3B:cyclin B1 在 CN 组织低表达

2.2 BLU 与 cyclin D1、cyclin B1 在 NPC 组织中表达及临床病理参数间的关系

NPC 组织中 BLU 表达与年龄、T 分期有相关性 ($P<0.05$),与性别、临床分期、淋巴结转移、病理类型及远处转移无关 ($P>0.05$);cyclin D1 表达与临床分期、淋巴结转移有相关性 ($P<0.05$),与性别、年龄、T 分期、病理类型、远处转移及生存状态无关 ($P>0.05$);cyclin B1 表达与临床分期与 T 分期有相关性 ($P<0.05$),与性别、年龄、淋巴结转移、病理类型、远处转移及生存状态无关 ($P>0.05$)。见表 2。

2.3 BLU 与 cyclin B1、cyclin D1 在 NPC 组织中表达相关性

采用 Spearman 等级相关分析法三者的相关性,结果显示:BLU 与 cyclin D1 在 NPC 组织中表达呈

负相关($r = -0.378, P = 0.011$),BLU 与 cyclin B1 在 NPC 组织中表达无明显相关性($r = 0.096, P = 0.089$),cyclin D1 与 cyclin B1 在 NPC 组织中表达无相关性($r = 0.084, P = 0.191$)。

2.4 BLU 与 cyclin B1、cyclin D1 在 NPC 组织中表达与预后关系

本研究首先采用 Kaplan-Meier 法对纳入的患者进行总体生存率估计,其中 5 年累积生存率为 75%,中位生存期为 70 个月。BLU 表达阳性组的生存率高于表达阴性组,二者差异有统计学差异 ($P<0.05$),见图 4。cyclin D1 组表达阳性组生存率低于表达阴性组,二者差异有统计学差异 ($P<0.05$),见图 5。cyclin B1 组表达阳性组与表达阴性组生存率差异无统计学差异 ($P>0.05$),见图 6。

表 2 97 例 NPC 组织中 BLU、cyclin D1 和 cyclin B1 表达与临床病理参数间的关系 (例)

临床病理参数	例数	BLU			cyclin D1			cyclin B1		
		阳性	阴性	P	阳性	阴性	P	阳性	阴性	P
性别				0.136			0.408			0.552
男	74	53	21		49	25		44	30	
女	23	13	10		14	9		14	9	
年龄(岁)				0.026 *			0.563			0.529
≤45	44	20	24		28	16		28	16	
>45	53	13	40		34	19		33	20	
临床分期				0.216			0.015 *			0.008 *
I	14	8	6		5	9		5	9	
II	26	16	10		18	8		19	7	
III	28	14	14		21	7		21	7	
IV	29	10	19		24	5		24	5	
T 分期				0.011 *			0.120			0.012 *
T1	25	19	6		12	13		8	17	
T2	28	16	12		19	9		11	17	
T3	23	7	16		13	10		17	6	
T4	21	6	15		14	7		16	5	
淋巴结转移				0.413			0.032 *			0.100
N0	21	12	9		10	11		10	11	
N1	28	10	18		18	10		15	13	
N2	25	14	11		18	7		16	9	
N3	23	13	10		17	6		10	13	
病理类型				0.091			0.105			0.432
非角化未分化型癌	85	60	25		57	28		54	31	
非角化分化型癌	7	3	4		4	3		5	2	
低分化鳞状细胞癌	5	3	2		3	2		2	3	
远处转移				0.372			0.534			0.176
是	7	4	3		4	3		3	4	
否	90	63	27		60	30		61	29	
生存状态				0.110			0.456			0.472
是	82	60	22		50	32		53	29	
否	15	8	7		10	5		9	6	

注: * $P<0.05$ 为差异具有统计学意义($n<5$ 时,确切检验法)。

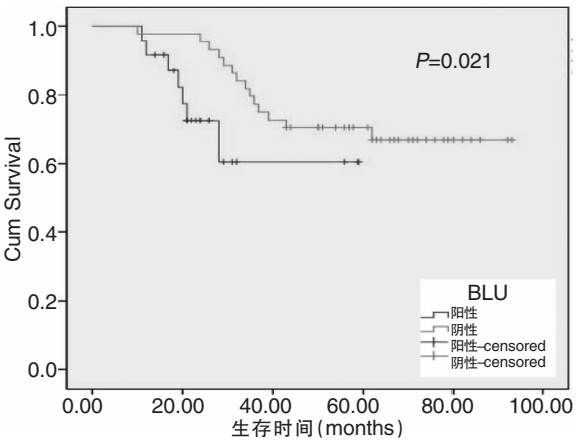


图 4 抑癌基因 *BLU* 不同表达患者的生存曲线

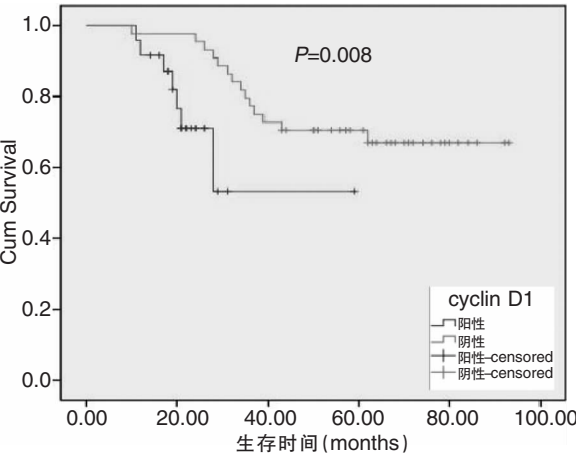


图 5 cyclin D1 不同表达患者的生存曲线

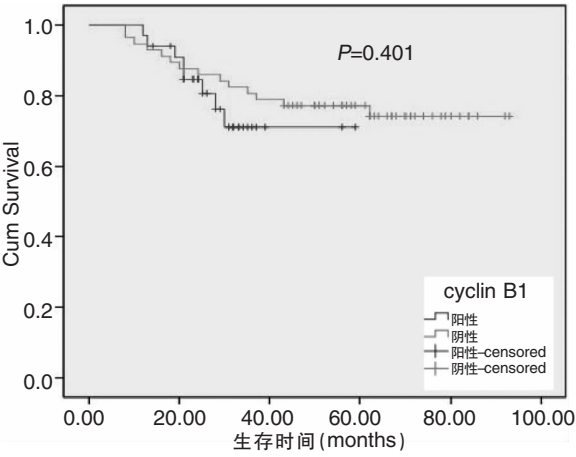


图 6 cyclin B1 不同表达患者的生存曲线

进一步采用 Log-rank 法(单因素分析)研究 *BLU* 与 cyclin B1、cyclin D1 的表达及各临床病理参数对 NPC 患者预后的影响,结果显示:*BLU*、cyclin D1、T 分期、N 分期与患者的预后有关,而年龄、性别、临床分期、病理类型、远处转移与患者的预后

无关。
最后采用 Cox 回归模型(多因素分析)显示 *BLU*、cyclin D1 及淋巴结转移是 NPC 预后的独立预测因子,其余年龄、性别、临床分期、T 分期、病理类型和远处转移不能单独预测疾病的预后。见表 3。

表 3 NPC 患者 Cox 回归风险模型多因素分析结果					
影响因素	回归系数	标准误	Wald	<i>P</i>	相对危险度
临床分期	0.798	0.812	0.804	0.395	1.864
T 分期	1.054	0.643	1.994	0.112	0.532
淋巴结转移	1.498	0.503	9.925	0.004 *	4.821
远处转移	0.705	0.476	0.732	0.473	1.905
<i>BLU</i>	-2.321	0.098	10.879	0.005 *	16.543
cyclin D1	3.467	1.786	5.476	0.014 *	2.342
cyclin B1	0.769	0.865	0.604	0.290	1.643

注: * *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

3 讨论

抑癌基因 *BLU* 全称为 Zinc-finger, MYND-type containing 10 (ZMYND10),其蛋白的结构包含 MYND 结构域的 C 端区域,该域由几个半胱氨酸和组氨酸氨基组成的残基^[7]。*BLU* 在很多正常人组织类型中具有高度表达,而在许多恶性肿瘤中表达明显下调。本研究同样证实,*BLU* 在 NPC 组织表达下调,与目前普遍的研究结果一致^[8-10]。本研究结果发现,*BLU* 表达水平与年龄、T 分期有相关性。这提示 *BLU* 表达下调,可能与 NPC 局部浸润有关,并促进临床分期进展。*BLU* 与 NPC 患者年龄相关,提示可能随着年龄增大而 *BLU* 下降,具体的机制仍有待阐明,目前仍无相似研究结果。而国外学者研究显示^[10],*BLU* 在 NPC 组织中表达与组织病理类型相关,与本研究不一致,可能是实验方法不同或人种差异所致。本研究进一步发现,*BLU* 高表达组的生存率高于低表达组,进行单因素和多因素分析同样显示 *BLU* 与 NPC 预后相关,可能是 NPC 预后独立预测因子。我们认为,*BLU* 可能成为 NPC 预后的预测指标之一,本研究初步提供了客观实验依据,但仍需临床进一步验证。

本研究显示,cyclin D1 在 NPC 组织的阳性表达率与 CN 组织的阳性表达率相比明显升高,进一步发现 cyclin D1 表达水平与临床分期与淋巴结转移有相关性,并且单因素及多因素分析提示其是 NPC 预后的独立预测因子。纵观文献发现,许多恶性肿瘤包括食管癌、卵巢癌、乳腺癌以及头颈部癌等的诸多研究都报道了 cyclin D1 表达水平的升高^[11-12],与

本研究较为一致。同样地,国内外一些体外和体内实验均表明,cyclin D1 高表达与肿瘤浸润生长、淋巴结转移和远处转移密切相关^[13]。这强烈提示,cyclin D1 在恶性肿瘤中异常高表达,可能使 G1 间期提前进入 S 期,造成细胞失控性增殖。我们的研究显示 cyclin D1 是 NPC 预后的独立影响因素,其表达升高可能与 NPC 患者不良预后相关,可能成为 NPC 预后的预测指标之一。

cyclin B1 在正常组织细胞中表达水平极低,仅于细胞间期 G2/M 转变时期一过性急剧升高,调节细胞周期进程^[14]。本研究中,cyclin B1 在 NPC 组织的阳性表达率高于 CN 组织的阳性表达率,与国内外研究报道一致,因此我们推测其表达上调,导致细胞周期不受限制,从而肿瘤发生发展。另外,cyclin B1 表达水平与临床分期、局部浸润有相关性,最后进行预后分析发现,cyclin B1 并不能预测 NPC 患者的预后情况。但文献回顾可以发现,众多研究提示 cyclin B1 是一种有价值的预后指标,也是实体瘤的潜在治疗靶点^[6]。而我们的研究表明,细胞 cyclin B1 表达与 NPC 预后无明显相关性,与大多数实体瘤研究结果不一致,可能是不同研究方法和样本量差异所致。因此,cyclin B1 在恶性肿瘤中被广泛研究,而研究结果又有所差别。正是这些差异表明,进一步研究 cyclin B1,有助于阐明其不同肿瘤类型的发病机制和预后价值。

本研究拟采用 Spearman 相关分析方法发现,BLU 与 cyclin D1 在 NPC 组织中表达呈负相关,这可能提示 NPC 中 BLU 表达下调可能促使 cyclin D1 高表达,导致细胞分裂周期失控,从而肿瘤细胞发生发展。Zhang 等^[15]通过体外实验表明,BLU 基因高表达能抑制 JNK 信号通路的活性,降低 cyclin D1 的表达水平,从而使细胞周期阻滞于 G1,明显抑制 NPC 细胞克隆形成。另有 Park 等^[16]研究发现,BLU 增强了化疗药紫杉醇对肿瘤的抑制作用,其通过减少细胞周期蛋白依赖性激酶 1、cyclin B1,同时促进 p16 和 p27 表达,诱导 G2/M 期的细胞周期停滞。类似地,Zhou 等^[17]的研究显示,BLU 通过抑制 NF- κ B 通路增强了死亡受体诱导,认为 BLU 通过增强抗肿瘤免疫力来抑制肿瘤形成。还有研究采用 PCR 列阵法,发现 BLU 基因的过表达与 NPC 细胞中的血管生成网络相关,提示 BLU 可能直接参与了 NPC 发展的微环境和抗新生血管生成活动^[9]。

综上所述,BLU 表达下调,而 cyclin B1 和 cyclin D1 高表达,可能在 NPC 发生发展中产生重要作用,

而 BLU 与 cyclin D1 有可能成为其中评估 NPC 预后的生物学标志物。但 BLU、cyclin D1 和 cyclin B1 如何互相影响,信号通路中上下游分子不同表达,仍未得到验证,未来我们将验证该基因的信号通路,为阐述 NPC 的发生发展机制及预后评估提供更完善的客观依据。

参考文献:

- [1] Poh SS, Chua MLK, Wee JTS. Carcinogenesis of nasopharyngeal carcinoma: an alternate hypothetical mechanism[J]. Chin J Cancer, 2016, 35(1): 26-34.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] Liu XQ, Chen HK, Zhang XS, et al. Alterations of BLU, a candidate tumor suppressor gene on chromosome 3p21.3, in human nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Cancer, 2003, 106(1): 60-65.
- [4] Chen J, Fu L, Zhang LY, et al. Tumor suppressor genes on frequently deleted chromosome 3p in nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Cancer, 2012, 31(5): 215-222.
- [5] Qie S, Diehl JA. Cyclin D1, cancer progression, and opportunities in cancer treatment[J]. J Mol Med (Berl), 2016, 94(12): 1313-1326.
- [6] Ye C, Wang J, Wu P, et al. Prognostic role of cyclin B1 in solid tumors: a meta-analysis[J]. Oncotarget, 2017, 8(2): 2224-2232.
- [7] Agathangelou A, Dallol A, Zöschbauer-Müller S, et al. Epigenetic inactivation of the candidate 3p21.3 suppressor gene BLU in human cancers[J]. Oncogene, 2003, 22(10): 1580-1588.
- [8] Yau WL, Lung HL, Zabarovsky ER, et al. Functional studies of the chromosome 3p21.3 candidate tumor suppressor gene BLU/ZMYND10 in nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Cancer, 2006, 119(12): 2821-2826.
- [9] Cheng Y, Ho RL, Chan KC, et al. Anti-angiogenic pathway associations of the 3p21.3 mapped BLU gene in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncogene, 2015, 34(32): 4219-4228.
- [10] Ayadi W, Karray-Hakim H, Khabir A, et al. Aberrant methylation of p16, DLEC1, BLU and E-cadherin gene promoters in nasopharyngeal carcinoma biopsies from Tunisian patients[J]. Anticancer Res, 2008, 28(4B): 2161-2167.
- [11] Wang H, Wang H, Makki MS, et al. Overexpression of beta-catenin and cyclinD1 predicts a poor prognosis in ovarian serous carcinomas[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2013, 7(1): 264-271.
- [12] Li Y, Wei J, Xu C, et al. Prognostic significance of cyclin D1 expression in colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies[J]. PLoS One, 2014, 9(4): e94508.
- [13] Gioacchini FM, Alicandri-Ciufelli M, Kaleci S, et al. The prognostic value of cyclin D1 expression in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2016, 273(4): 801-809.

[14] Petrachkova T, Wortinger LA, Bard AJ, et al. Lack of Cyclin B1 in zebrafish causes lengthening of G2 and M phases[J]. Dev Biol, 2019, 451 (2) : 167 – 179.

[15] Zhang X, Liu H, Li B, et al. Tumor suppressor BLU inhibits proliferation of nasopharyngeal carcinoma cells by regulation of cell cycle, c-Jun N-terminal kinase and the cyclin D1 promoter[J]. BMC Cancer, 2012, 12 : 267.

[16] Park ST, Byun H, Kim B, et al. Tumor suppressor BLU promotes paclitaxel antitumor activity by inducing apoptosis through the down-regulation of Bcl-2 expression in tumorigenesis[J]. Bioch Biophy Res Commun, 2013, 435 (1) : 153 – 159.

[17] Zhou J, Huang Z, Wang Z, et al. Tumor suppressor BLU promotes TRAIL-induced apoptosis by downregulating NF-kappaB signaling in nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8

(27) : 43853 – 43865.

(收稿日期: 2020 – 11 – 22)

本文引用格式:朱振潮, 邱前辉, 詹建东, 等. 鼻咽癌组织中 BLU 与 cyclin D1 和 cyclin B1 的表达及其临床意义[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2021, 27 (4) : 428 – 434. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202103124

Cite this article as: ZHU Zhengchao, QIU Qianhui, ZHAN Jiandong, et al. Expressions of BLU, cyclin D1 and cyclin B1 and their clinical significances in nasopharyngeal carcinoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021, 27 (4) : 428 – 434. DOI: 10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202103124