

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424007

· 论著 ·

锌指蛋白 114 对鼻咽癌增殖及迁移侵袭的影响

高国强¹, 艾文彬¹, 李姣莉²

(南华大学附属第二医院 1. 耳鼻咽喉头颈外科; 2. 乳甲外科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: **目的** 明确锌指蛋白(ZNF)114在鼻咽癌组织中的表达情况及其与鼻咽癌临床病理特征的关系。**方法** 采用生物信息学方法分析癌症基因组图谱数据库中鼻咽癌中ZNF114表达,免疫组化验证ZNF114在鼻咽癌中的表达,通过MTT实验、划痕实验、Transwell实验、EdU实验和Western Blot实验证实ZNF114对鼻咽癌细胞增殖及迁移侵袭的影响。**结果** ZNF114在鼻咽癌中高表达,且与鼻咽癌组织的肿瘤大小、淋巴结转移、组织学分级和临床分期存在相关性。生存分析发现ZNF114低表达在鼻咽癌的总生存率(OS)、疾病特异性生存率(DSS)、无进展生存期(PFI)中的预后较好。基因组百科全书(KEGG)功能主要富集在钙信号通路,雌激素信号通路和原发性免疫缺陷等。免疫组化结果提示ZNF114在鼻咽癌组织中高表达,且与淋巴结转移存在相关性。敲低ZNF114可以明显抑制鼻咽癌细胞的生长及迁移侵袭能力。**结论** ZNF114参与鼻咽癌的增殖及侵袭,可能成为预测鼻咽癌预后的标志物。

关键词: 鼻咽癌; 锌指蛋白 114; 生物学功能

中图分类号: R739.63

Effect of zinc finger protein 114 on the proliferation, migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma

GAO Guoqiang¹, AI Wenbin¹, LI Jiaoli²

(1. Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China; 2. Department of Breast and Thyroid Surgery, the Second Affiliated Hospital of University of South China, Hengyang 421001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the expression of zinc finger protein 114 (ZNF114) in nasopharyngeal carcinoma (NPC) and its relationship with clinicopathological features of NPC. **Methods** The expression of ZNF114 in NPC was analyzed by bioinformatics methods in the cancer genome atlas database and verified by immunohistochemistry. Methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay, Scratch assay, EdU and Transwell assays were used to confirm the effect of ZNF114 on the proliferation, migration and invasion of NPC. **Results** ZNF114 was highly expressed in NPC and correlated with tumor size, lymph node metastasis, histological grade and clinical stage of NPC. Kaplan-Meier survival analysis showed that low expression of ZNF114 had a better prognosis in overall survival, disease-specific survival and progression-free interval of NPC. Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) functions were mainly enriched in calcium signaling pathway, estrogen signaling pathway and primary immunodeficiency. Immunohistochemical results indicated that ZNF114 was highly expressed in NPC tissues and correlated with lymph node metastasis. Knockdown of ZNF114 could significantly inhibit the growth, migration and invasion of NPC cells. **Conclusion** ZNF114 is involved in the proliferation and invasion of NPC, and may be a predictive prognostic marker for this tumor.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma; ZNF114; Biological function

基金项目: 2020年度湖南省临床医疗技术创新引导项目课题(2020SK51704)。

第一作者简介: 高国强, 男, 在读硕士研究生, 副主任医师。

通信作者: 艾文彬, Email: awbj@163.com

鼻咽癌起源于鼻咽部的上皮细胞,表现出明显的地域性,特别是在我国的广东、广西和香港^[1-2]。接近90%的患者在首次确诊^[3]时已经达到II~IVa期,目前鼻咽癌以放/化疗作为一线的治疗方法,但是仍然有20%~30%鼻咽癌患者在标准放/化疗后发生转移^[4]。一旦治疗后发生转移,中位总生存时间缩短至10~20个月^[5]。锌指蛋白(zinc finger protein, ZNF)作为人体中必不可少的一类转录因子,通过角质形成细胞分化、肌肉分化和肿瘤干细胞的调控等分子机制,在多种生理过程中发挥重要作用^[6]。在肿瘤研究中发现,ZNF可以显著影响肿瘤细胞的增殖、上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)、侵袭和转移、炎症、凋亡、细胞周期、耐药性、癌症干细胞和DNA甲基化等情况,如结肠癌、乳腺癌、肺癌、胃癌及肝癌^[7]。研究发现ZNF671在鼻咽癌组织和细胞系中表达下调,过表达ZNF671通过上调p21、下调细胞周期蛋白D1和c-myc诱导鼻咽癌细胞S期阻滞,从而抑制鼻咽癌细胞增殖及侵袭^[8]。ZNF750在鼻咽癌肿瘤组织和细胞系中下调。过表达ZNF750阻断了鼻咽癌在体外和体内的生长,进一步的研究表明,ZNF750直接调控成纤维细胞生长因子14(fibroblast growth factor14, FGF14)促进细胞凋亡来抑制鼻咽癌生长^[9]。

目前在鼻咽癌的研究中缺乏ZNF114的研究,因此本研究通过生物信息学分析ZNF114在鼻咽癌中的表达,验证ZNF114影响鼻咽癌肿瘤增殖及侵袭的生物学功能,为ZNF114作为鼻咽癌的生物标记物提供可靠的依据。

1 材料与方法

1.1 数据来源

收集了TCGA中548例鼻咽癌mRNA和临床数据。根据ZNF114表达中位值分为两组,分析ZNF114与临床病理特征关系及预后情况。

1.2 生存分析

利用生存曲线进行比例风险假设检验并进行拟合生存回归,分析ZNF114与总生存率(overall survival, OS)、疾病特异性生存率(disease-specific survival, DSS)、无进展生存期(progression-free interval, PFI)的关系。

1.3 差异基因表达分析

使用中位数评分将鼻咽癌患者分为ZNF114

低表达组和高表达组。使用R软件分析差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),采用LogFC > 1, $P < 0.05$ 作为阈值。

1.4 基因集富集分析

利用基因本体论(gene ontology, GO)和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析,探讨ZNF114在鼻咽癌中的生物学功能。富集结果显示错误发现率 < 0.25 和调整后的 $P < 0.05$ 时,富集结果具有统计学意义。

1.5 细胞系和试剂

人鼻咽癌CNE1细胞系由南华大学肿瘤研究所提供。所有细胞系在添加10%胎牛血清(fetal bovine serum, FBS)的1640或者DMEM培养基中培养,并在5%CO₂的湿室中培养。1640或者DMEM培养基购自美国Gibco, FBS购于中国普罗塞公司。ZNF114-siRNA敲低质粒购于北京擎科生物有限公司。

1.6 验证ZNF114-siRNA敲低效率

将良好状态的CNE1细胞种植在6孔板中,在细胞附着和密度达到30%后,将ZNF114敲低siRNA按照比例加入到细胞中孵育12h后更换新鲜培养基。在感染后48h后,提取CNE1细胞的总RNA及蛋白用于qPCR和Western Blot以检测敲低效率。ZNF114正向5'-CTCTACAGAGACGTGATGCTGG-3'和反向5'-CACACTCTGTTGGCTTCAGGAAA-3', GAPDH正向5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3'和反向5'-ACCACCCTGTTGCTGTAGCCAA-3'。

1.7 MTT实验

将CNE1细胞混合物种植在96孔板中,每个孔中添加3000个细胞,边缘孔中加入200 μL 无菌磷酸盐缓冲液(phosphate buffer solution, PBS)。将96孔板置于培养箱中孵育,根据实验需求进行不同的时间梯度孵育,孵育时间结束后,每个孔中加入20 μL MTT溶液(5 mg/mL Solarbio, 中国北京),继续孵育4h。轻轻吸走每个孔中的MTT溶液。每个孔中加入150 μL 二甲基亚砷并低速摇动10 min,以完全溶解。将96孔板放置在微孔板读数器的570 nm处,并读取每个孔的OD值。

1.8 划痕实验

将CNE1细胞种植在6孔板中并过夜培养。当细胞密度达到90%时,用1000 μL的吸头在细胞表面刮痕。使用倒置显微镜(CKX31, Olympus, 日本东京)拍摄划痕的照片。然后,用无血清培养基处理细胞,处理24h后用显微镜在同一位置拍摄划痕。

1.9 Transwell 实验

通过使用预冷的吸头,吸取预冷的 DMEM 培养基和基质凝胶来配置基质凝胶工作溶液(基质凝胶:DMEM 培养基 = 1:5)。将 50 μL 基质凝胶工作溶液吸入孔底。将 Transwell 和 24 孔板在孵化器中孵育 2 h,然后取出观察基质凝胶是否凝固。将细胞浓度调整为 2.5×10^6 个/mL,通过细胞计数,将 200 μL 的细胞悬液吸入 Transwell 中,并加入 500 μL 的 20% 完全培养基到孔板中,以使孔隙和孔板中的液面接触。细胞进行 24 h 的迁移实验和 36 h 的侵袭实验。取出 Transwell 孔板,用 PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。用 4% 多聚甲醛固定细胞 20 min,然后用 PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。晾干后用结晶紫染色 30 min,再用 PBS 洗涤 3 次,每次 5 min。晾干后拍照。

1.10 EdU 实验

取对数生长期细胞消化离心,用基础培养基将每组细胞调整至 3×10^4 个/mL,取 100 μL 加入到孔板中,每组 5 个副孔,过夜后观察细胞贴壁情况。每孔 100 μL EdU 工作液,放入细胞培养箱培育 2 h。PBS 清洗 1 次,加入 4% 多聚甲醛室温固定 30 min。0.3% TritonX 的 PBS 溶液穿孔,室温放置 15 min。根据试剂盒配制 Click 反应液并加入孔板中,室温避光孵育 30 min。配置 $1 \times$ Hoechst 溶液,室温避光孵育 10 min 进行核染色。PBS 洗涤 3 次,荧光显微镜下进行拍照后统计数据。

1.11 Western Blot 实验

使用预冷的 NP-40 缓冲液混合蛋白酶和磷酸酶抑制剂(美国)制备全细胞或组织裂解液,并在 4°C 下离心 10 min。蛋白质裂解物通过十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离并转移到聚偏氟乙烯膜(Merk,德国达姆施塔特)。将膜在含 5% 非脱脂奶粉的 $1 \times$ TBST 缓冲液中于室温下孵育 2 h。将指示的一次抗体与 PVDF 膜孵育,随后使用 $1 \times$ TBST 进行洗涤步骤,并使用辣根过氧化物酶偶联的二次抗体进行信号检测。信号检测使用 Western 增强化学发光底物试剂盒进行。以下抗体用于免疫印迹:ZNF114(24974-1-AP 1:1 000)和 β -actin(81115-1-RR 1:10 000)均购自 proteintech(中国武汉),E-cadherin(#3195 1:1 000),N-cadherin(#13116 1:1 000)和 Vimentin(#5741 1:1 000)均购自 CST(cell signaling technology)抗体(美国)。

1.12 免疫组化

收集南华大学附属第二医院病理科鼻咽癌组织

石蜡标本 45 例。按照标准免疫组化过程检测鼻咽癌组织中 ZNF114 的蛋白表达。根据试剂盒说明,ZNF114 抗体(1:50,HPA049259)孵育。所有免疫组化染色评分由两名副主任医师及以上职称的病理科医师进行评估。染色阳性细胞的百分比评分范围为 1~4 分,1 分为 0%~25%,2 分为 26%~50%,3 分为 51%~75%,4 分为 75%~100%。计算染色强度评分范围为 0~3 分,无染色记 0 分,弱染色记 1 分,中度染色记 2 分,强染色记 3 分。阳性肿瘤细胞的百分比和染色强度相乘,得到每个患者的加权评分。8~12 分为高表达水平,0~7 分为低表达水平。统计并分析 ZNF114 与鼻咽癌患者的临床病理特征的相关性。

1.13 统计学分析

我们分别使用 Wilcoxon 秩和 t 检验分析了未配对和成配对样本中 ZNF114 的表达。使用 RMSR 软件包生成鼻咽癌中与 ZNF114 相关的临床变量列线图。采用 Kaplan-Meier 分析方法评估 ZNF114 在鼻咽癌中的预后价值。采用单因素和多因素 Cox 回归分析来确定鼻咽癌的预后因素。所有统计分析均使用 R 软件(版本 4.0.3)生成绘图。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 ZNF114 在不同肿瘤组织中的表达

我们初步分析了 ZNF114 在泛癌中 mRNA 水平上的表达,ZNF114 在鼻咽癌患者中表达明显升高。受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve,ROC)下面积是 0.926,说明 ZNF114 作为预测鼻咽癌患者 OS 的敏感性和特异性的效果很好。见图 1。

2.2 ZNF114 与鼻咽癌临床病理特征的关系

ZNF114 与鼻咽癌主要临床病理因素之间的相关性,其中年龄和性别无统计学差异(图 2A、B),与肿瘤 T 分期、淋巴结转移、肿瘤分期和组织分级密切相关(图 2C~F)。对临床病理特征进行单因素 Cox 回归分析发现,如表 1 所示,肿瘤 T 分期(T3、T4 vs. T1、T2, $P = 0.001$),淋巴结情况(N1~N3 vs. N0, $P = 0.001$),远处转移情况(M1 vs. M0, $P = 0.004$),临床分期(III、IV期 vs. I、II期, $P = 0.010$),组织分级(G3、G4 vs. G1、G2, $P = 0.136$),ZNF114(低表达 vs. 高表达, $P = 0.033$),进一步多因素 Cox 回归分析发现,肿瘤 T 分期,淋巴结情况和远处转移是影响

鼻咽癌患者 OS 的独立因素。

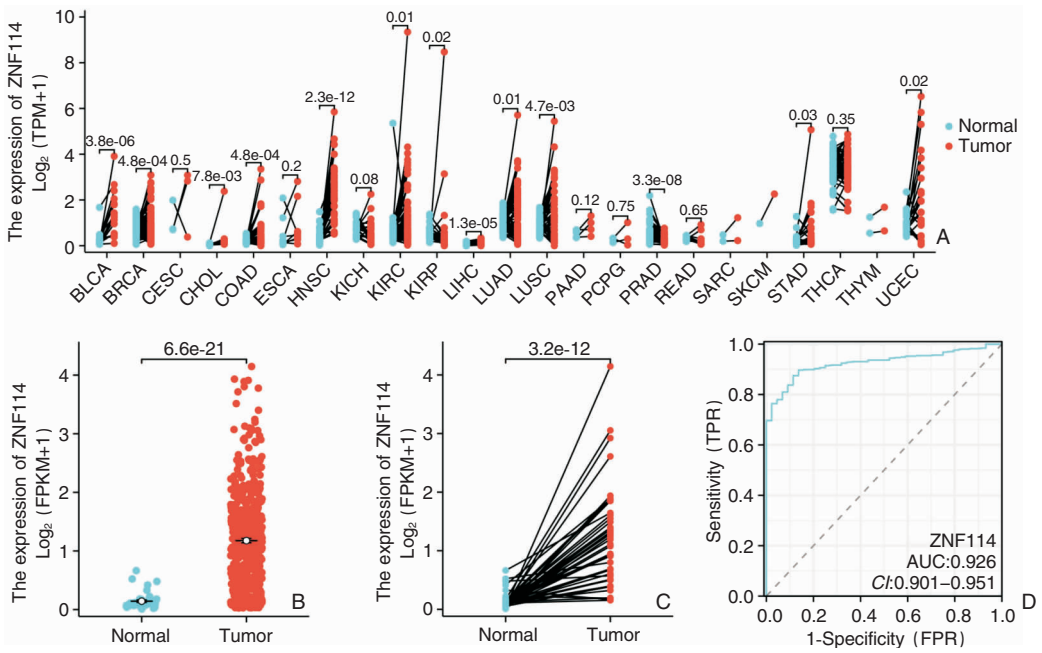


图 1 ZNF114 在不同肿瘤组织中的表达情况 A:ZNF114 在泛癌中的表达;B:ZNF114 在鼻咽癌中的表达;C:ZNF114 在配对鼻咽癌中的表达;D:ZNF114 预测鼻咽癌总生存的 ROC 曲线 注:ZNF(锌指蛋白);ROC(受试者工作特征曲线)。下同。

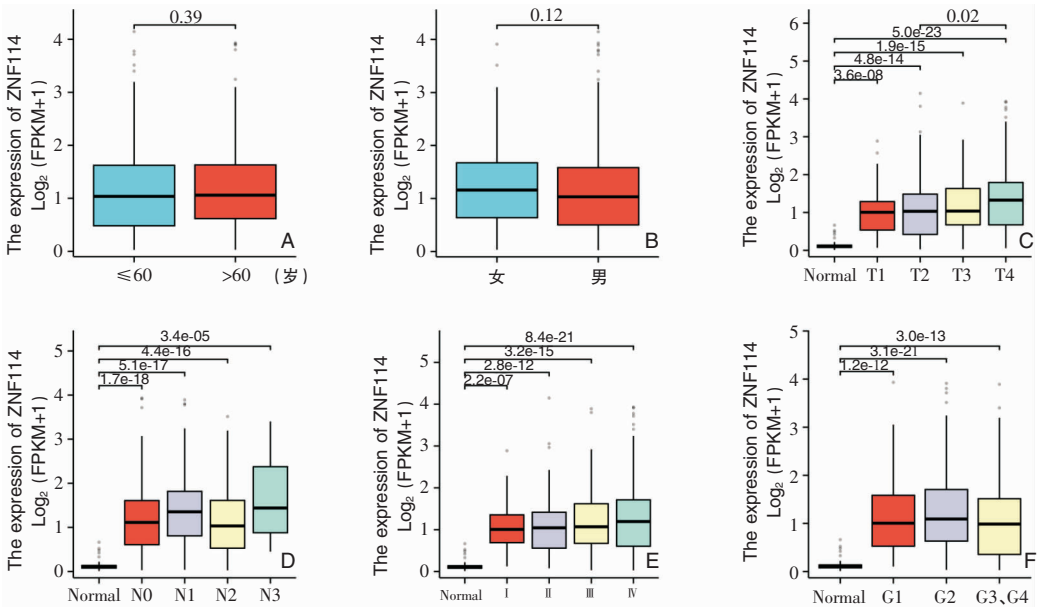


图 2 ZNF114 与临床病理特征的关系 A:年龄;B:性别;C:肿瘤 T 分期;D:淋巴结情况;E:临床分期;F:组织学分级

表1 ZNF114单因素及多因素Cox回归分析

临床病理参数	例数	单因素分析		多因素分析	
		HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
T分期					
T1、T2	65				
T3、T4	108	2.975(1.543-5.735)	0.001	2.777(1.244-6.200)	0.013
N分期					
N0	77				
N1~N3	96	2.331(1.339-4.057)	0.003	2.273(1.223-4.228)	0.009
ZNF114					
低表达	80				
高表达	93	1.649(1.273-2.797)	0.033	1.281(0.745-2.203)	0.371
远处转移					
M0	172				
M1	1	20.755(2.596-165.951)	0.004	10.782(1.329-87.491)	0.026
临床分期					
I、II	31				
III、V	142	4.575(1.431-14.627)	0.010	1.084(0.246-4.772)	0.915
组织学分级					
G1、G2	134				
G3、G4	39	1.532(0.874-2.686)	0.136		

2.3 ZNF114与鼻咽癌的预后分析

K-M生存分析发现ZNF114低表达在鼻咽癌患者的OS、DSS和PFI总预后显著优于ZNF114高表达组(图3A~C)。根据单因素及多因素Cox回归的结果,我们构建了鼻咽癌患者的OS、DSS和PFI

相关的列线图,以更好地预测鼻咽癌的1、3、5年生生存可能性(图3D~F)。同时绘制了1、3、5年生生存率的校准曲线,预测线接近理想线(图3G~I),验证了列线图的预后效率和临床适用性。

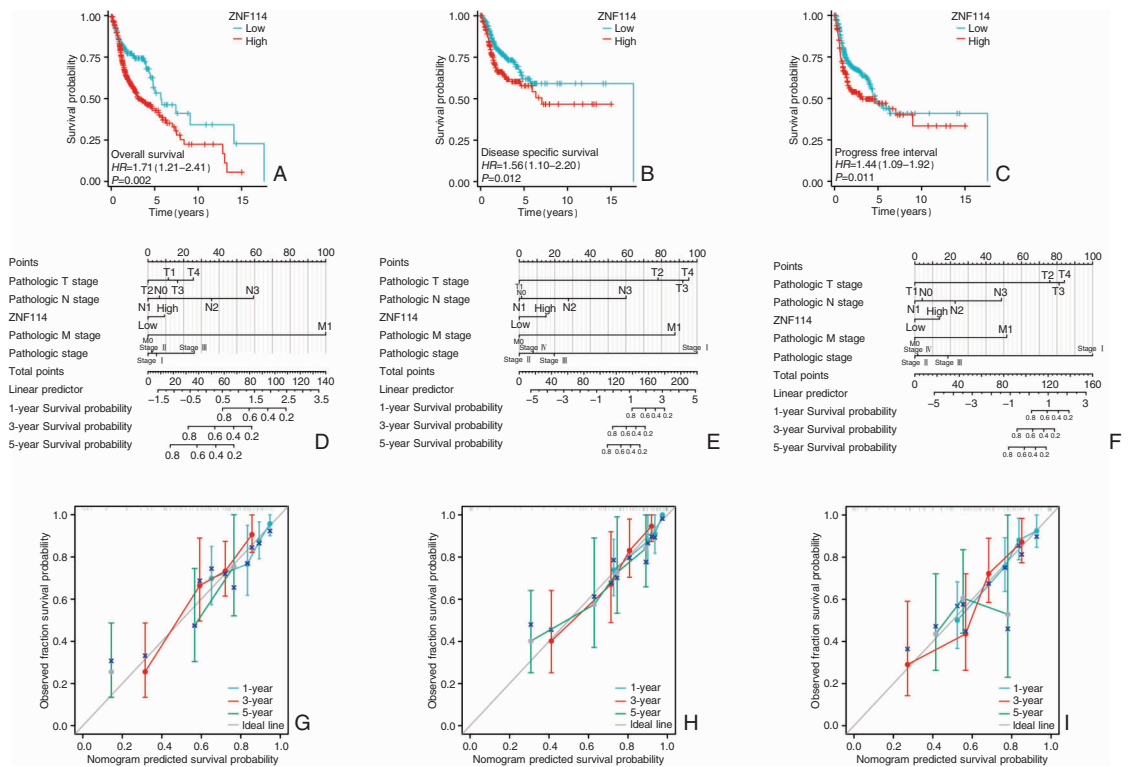


图3 ZNF114与患者预后的关系 A:OS;B:DSS;C:PFI;D:OS相关nomogram图;E:DSS相关nomogram图;F:PFI相关nomogram图;G:OS相关校准图;H:DSS相关校准图;I:PFI相关校准图注:OS(总生存率);DSS(疾病特异性生存率);PFI(无进展生存期)。

2.4 ZNF114 相关差异表达基因及富集分析

通过 ZNF114 在鼻咽癌中的差异表达基因进行了 GO 功能富集,KEGG 通路富集及基因集富集分析。在生物过程中主要富集在细胞连接,细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK1) 和 ERK2 的级联和上皮细胞分化等(图 4A),在细胞组分中可能影响细胞骨架的稳定(图 4B),在分子功能中与跨膜蛋白转运被动活性密切相关(图 4C)。KEGG 功能富集发现在钙离子信号通路、雌激素信号通路和原发性免疫缺陷中发挥重要作用

(图 4D)。

2.5 ZNF114 在鼻咽癌组织中的表达

将收集的 50 例鼻咽癌组织样本,通过免疫组化检测发现 ZNF114 在鼻咽癌组织中的表达,在细胞质中表达为主(图 5)。对所有样本的临床病理资料进行统计,如表 2 所示,ZNF114 表达阳性在淋巴结转移的样本中显著强于无淋巴侵袭样本 ($P = 0.025$)。ZNF114 表达阳性在年龄 ($P = 0.254$)、性别 ($P = 0.439$)、临床分期 ($P = 0.591$) 和组织分级 ($P = 0.053$) 中则无统计学差异。

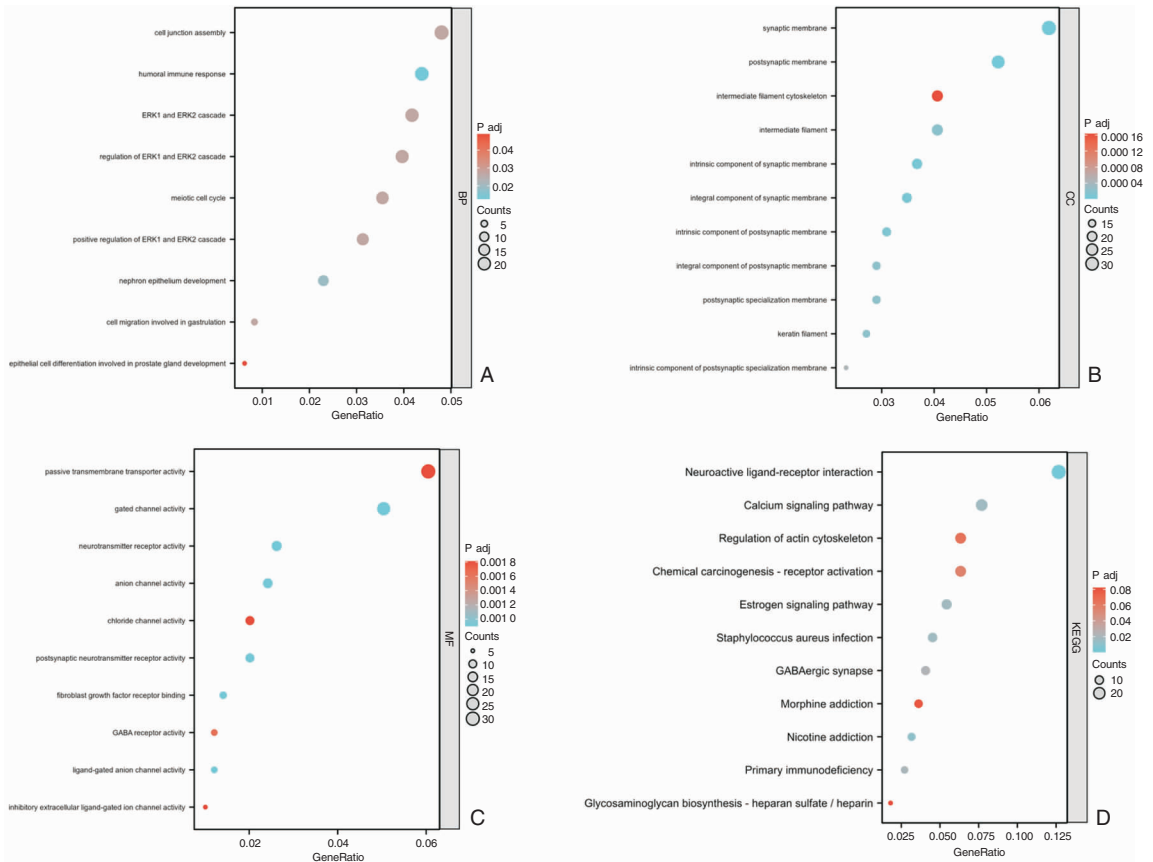


图 4 ZNF114 相关差异基因富集分析 A:生物过程;B:细胞组分;C:分子功能;D:KEGG(基因组百科全书)

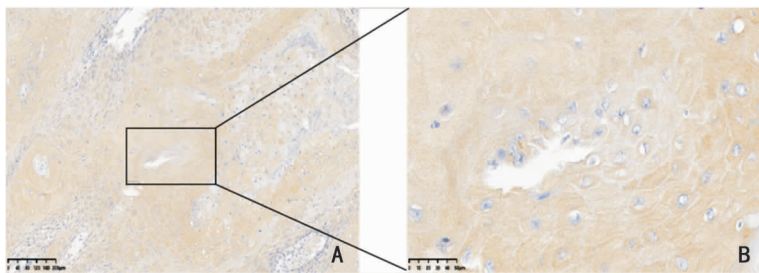


图 5 ZNF114 在鼻咽癌组织中的表达 A:免疫组化 ×100;B:免疫组化 ×400

表2 ZNF114与患者临床病理参数特征分析

临床病理参数	例数	阳性	阴性	χ^2	P
年龄(岁)				1.299	0.254
>52	22	16	6		
≤52	28	24	4		
性别				0.599	0.439
男	35	27	8		
女	15	10	5		
临床分期				1.051	0.591
I、II	18	10	8		
III、IV	24	17	7		
未知	8	5	3		
组织学分级				5.874	0.053
G1	15	6	9		
G2	30	23	7		
G3	5	3	2		
淋巴结转移				7.39	0.025
有	31	27	4		
无	12	6	6		
未知	7	4	3		

2.6 ZNF114影响鼻咽癌细胞的增殖及迁移侵袭 通过RT-qPCR及Western blot实验证实

ZNF114在鼻咽癌CNE1细胞中敲低成功(图6A、B),后续选择siRNA-1和siRNA-3进行后续实验。MTT实验证实敲低ZNF114可以抑制鼻咽癌CNE1细胞的增殖活力(图6C)。EdU实验证实敲低ZNF114可以抑制鼻咽癌CNE1细胞的DNA复制能力(图6D)。划痕及Transwell实验证实敲低ZNF114可以抑制鼻咽癌CNE1细胞的迁移和侵袭能力(图6E、F)。敲低MAGT1可以抑制鼻咽癌细胞中N-cadherin和Vimentin表达,促进E-cadherin蛋白表达,从而抑制EMT的发生(图6G)。

3 讨论

鼻咽癌是一种来源于头颈部上皮细胞的恶性肿瘤,2018年全球鼻咽癌新增病例12.9万例,占全球癌症的0.7%,其中男性患者的死亡率是女性的3倍^[10]。根据世界卫生组织,鼻咽癌分为各种组织学亚型:角化鳞状细胞癌、非角化分化癌和非角化未分化癌。与EB病毒密切相关的非角化亚型占中国

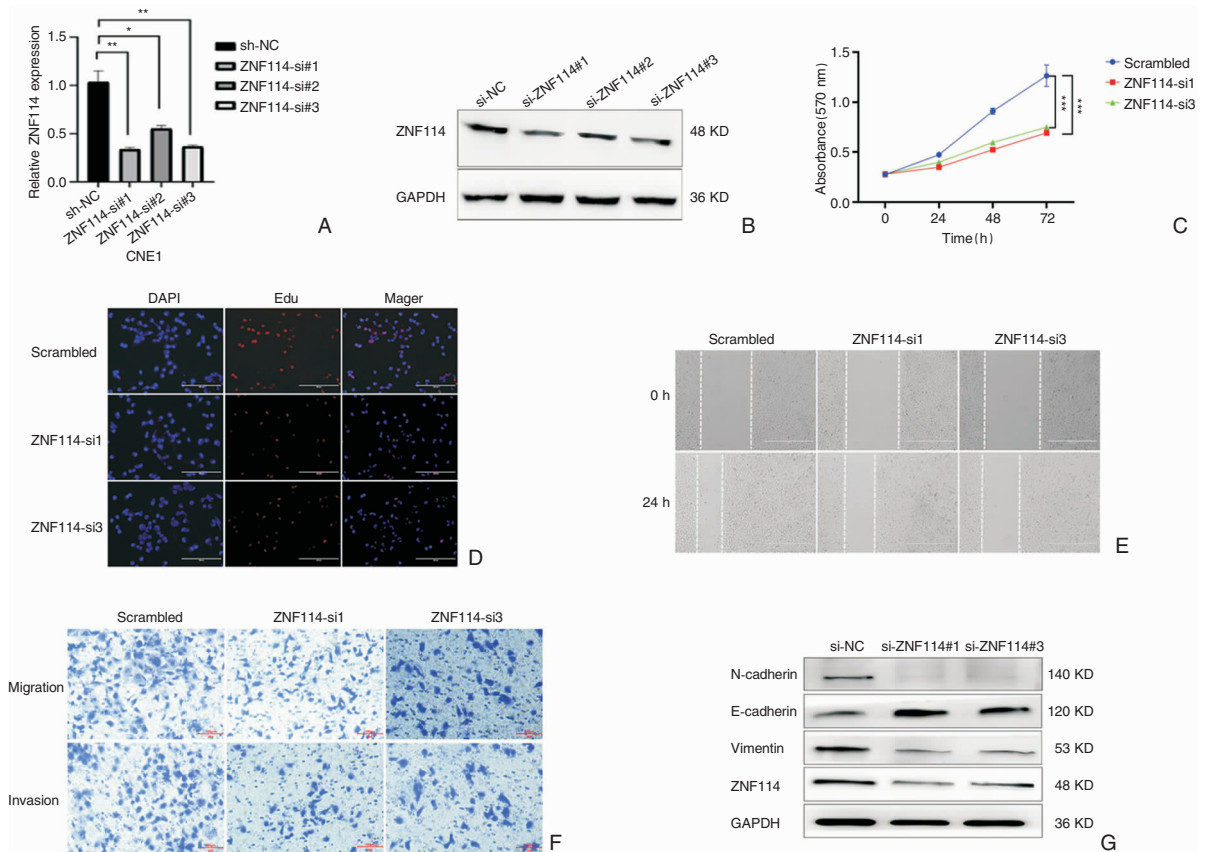


图6 ZNF114影响CNE1细胞的生物学功能 A: RT-qPCR验证ZNF114敲低效率;B: Western blot验证ZNF114敲低效率;C: MTT验证敲低ZNF114对细胞增殖的影响;D: Edu验证敲低ZNF114对细胞DNA复制能力的影响(Edu ×20);E: 划痕验证敲低ZNF114对细胞迁移的影响(×10);F: Transwell验证敲低ZNF114对细胞迁移侵袭的影响(结晶紫 ×20);G: Western blot验证敲低ZNF114对细胞EMT的影响注:EMT(上皮-间质转化)。

南部地区的95%，而鳞状细胞癌在美国和欧洲较常见^[11]。

ZNF是人类基因组中最大的转录因子家族，通过锌指结构域与基因启动子结合，约1/3的ZNF含有KRAB(kruppel-associated box)结构域^[12]。KRAB-ZNF与多种细胞过程的调节有关，包括分化、增殖、细胞周期和细胞凋亡。此外，KRAB-ZNF的异常失活与基因表达异常和肿瘤发生有关^[13]。因此，表征KRAB-ZNF家族成员在鼻咽癌中的功能意义可以扩展我们目前对鼻咽癌发生分子机制的认识，并为确定鼻咽癌诊断和治疗新的潜在靶点提供参考。通过我们生物信息学分析，确定了KRAB-ZNF候选成员ZNF114在鼻咽癌的发生发展中起重要作用。

我们的分析结果发现ZNF114在鼻咽子中高表达，且高表达患者的预后差，这与Yi等^[14]研究的ZNF-ZIC2在鼻咽癌中高表达且预后差的结果一致。我们的研究证实ZNF114在鼻咽癌中高表达，敲低ZNF114可以抑制鼻咽癌细胞增殖、迁移及侵袭，与Liu等^[15]研究的ZNF609抑制鼻咽癌增殖的结果一致。EMT是一种细胞程序，在肿瘤的发生发展、转移和耐药中发挥重要作用^[16-17]。我们的结果发现ZNF114在CNE1细胞中的敲低可以抑制N-cadherin和Vimentin表达，促进E-cadherin蛋白表达。与Hu等^[18]研究的ZNF154抑制鼻咽癌EMT的结果类似。因此，我们得出结论，ZNF114通过抑制鼻咽癌细胞的EMT，从而抑制鼻咽癌细胞的增殖及迁移侵袭能力。

参考文献:

[1] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma [J]. *Lancet*, 2019,394(10192): 64-80.

[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] Pan JJ, Ng WT, Zong JF, et al. Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy[J]. *Cancer*, 2016, 122: 546-558.

[4] Yang Q, Cao SM, Guo L, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial[J]. *Eur J Cancer*, 2019,119:87-96.

[5] Lee V, Kwong D, Leung TW, et al. Palliative systemic therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma-How far have

we achieved? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017,114: 13-23.

[6] Hedayat-Evrigh N, Khalkhali-Evrigh R, Bakhtiarzadeh MR. Genome-wide identification and analysis of variants in domestic and wild bactrian camels using whole-genome sequencing data[J]. *Int J Genomics*, 2020,2020:2430846.

[7] Ni W, Perez AA, Schreiner S, et al. Characterization of the ZFX family of transcription factors that bind downstream of the start site of CpG island promoters[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020,48(11): 5986-6000.

[8] Zhang J, Wen X, Liu N, et al. Correction to: Epigenetic mediated zinc finger protein 671 downregulation promotes cell proliferation and tumorigenicity in nasopharyngeal carcinoma by inhibiting cell cycle arrest[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021,40(1):394.

[9] Zhang P, He Q, Lei Y, et al. m6A-mediated ZNF750 repression facilitates nasopharyngeal carcinoma progression[J]. *Cell Death Dis*, 2018,9(12):1169.

[10] 谢民强. 鼻咽癌治疗研究进展[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2023,29(6):1-10

[11] Kong FF, Ying H, Du CR, et al. Effectiveness and toxicities of intensity-modulated radiation therapy for patients with T4 nasopharyngeal carcinoma[J]. *PLoS One*, 2014,9(3):e91362.

[12] Fahmé P, Ramadan F, Le DT, et al. The intricate interplay between the ZNF217 oncogene and epigenetic processes shapes tumor progression[J]. *Cancers (Basel)*, 2022,14(24):6043.

[13] Taka JRH, Sun Y, Goldstone DC. Mapping the interaction between Trim28 and the KRAB domain at the center of Trim28 silencing of endogenous retroviruses[J]. *Protein Sci*, 2022,31(10): e4436.

[14] Yi W, Wang J, Yao Z, et al. The expression status of ZIC2 as a prognostic marker for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018,11(9):4446-4460.

[15] Liu Z, Liu F, Wang F, et al. CircZNF609 promotes cell proliferation, migration, invasion, and glycolysis in nasopharyngeal carcinoma through regulating HRAS via miR-338-3p[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021,476(1):175-186.

[16] 白晶,曹威,刘安廷,等. 葡萄糖调节蛋白78上调MMP-2和MMP-9促进鼻咽癌细胞CNE1的增殖与侵袭[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2021,27(5):570-576.

[17] Zhang N, Ng AS, Cai S, et al. Novel therapeutic strategies: targeting epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. *Lancet Oncol*, 2021,22(8):e358-e368.

[18] Hu Y, Qi MF, Xu QL, et al. Candidate tumor suppressor ZNF154 suppresses invasion and metastasis in NPC by inhibiting the EMT via Wnt/ β -catenin signalling [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(49): 85749-85758.

(收稿日期:2024-01-04)

本文引用格式:高国强,艾文彬,李姣莉. 锌指蛋白114对鼻咽癌增殖及迁移侵袭的影响[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2024,30(6):81-88. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424007

Cite this article as:GAO Guoqiang, AI Wenbin, LI Jiaoli. Effect of zinc finger protein 114 on the proliferation, migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg*, 2024,30(6):81-88. DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202424007