



EBV下调miR-34c促进鼻咽癌细胞增殖、迁移的作用及机制研究

张萃, 吴应玲, 丁景菊, 王胜, 谷雨, 何磊, 蒋正举

引用本文:

张萃, 吴应玲, 丁景菊, 王胜, 谷雨, 何磊, 蒋正举. EBV下调miR-34c促进鼻咽癌细胞增殖、迁移的作用及机制研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(1): 13-17.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.003>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

KISS1基因激活ERK1/2磷酸化通路抑制鼻咽癌细胞迁移和侵袭能力的研究

Study on KISS1 gene inhibiting the migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells via activating the ERK1/2 pathway

蚌埠医学院学报. 2018, 43(10): 1343-1350 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.10.018>

PD-L1对肝细胞癌细胞增殖、侵袭及迁移的影响

Effect of PD-L1 on the proliferation, invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells

蚌埠医学院学报. 2020, 45(5): 565-568 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.05.002>

miR-503-5p对IL-1 β 诱导的血管内皮细胞增殖、迁移、凋亡和黏附的影响

Effects of miR-503-5p on the proliferation, migration, apoptosis and adhesion of vascular endothelial cells induced by IL-1 β

蚌埠医学院学报. 2021, 46(12): 1668-1672 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.12.006>

miR-590-5 p靶向调控STAT3基因对骨肉瘤143 B细胞迁移和侵袭的影响

Effect of STAT3 expression regulated by miR-590-5 p on the migration and invasion of osteosarcoma 143 B cells

蚌埠医学院学报. 2017, 42(9): 1165-1169 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.09.004>

舒尼替尼调控miR-143对人肾癌细胞增殖、侵袭的影响

Effect of regulation of miR-143 by sunitinib on the proliferation and invasion of human renal carcinoma cells

蚌埠医学院学报. 2021, 46(5): 566-569 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.002>

EBV 下调 miR-34c 促进鼻咽癌细胞增殖、迁移的作用及机制研究

张 萃¹, 吴应玲¹, 丁景菊¹, 王 胜¹, 谷 雨¹, 何 磊¹, 蒋正举²

(1. 贵州省六盘水市人民医院 耳鼻喉科, 553001;

2. 遵义医科大学附属医院 耳鼻咽喉头颈外科, 贵州 遵义 563001)

[摘要] 目的:探究爱泼斯坦-巴尔病毒(EBV)下调 miR-34c 促进鼻咽癌细胞增殖、迁移、侵袭的作用及机制。**方法:**采用 qPCR 检测 EBV 阴性鼻咽癌 SUNE1、CNE2、HK1 细胞和 EBV 阳性 C666-1 细胞中 miR-34c 表达水平。构建 miR-34c 模拟物以分析 miR-34c 对鼻咽癌细胞生物学功能的影响。使用 CCK-8、划痕愈合试验以及 Transwell 细胞侵袭试验检测鼻咽癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力。Western blotting 测定细胞中迁移、侵袭相关蛋白以及 Erk1/2 信号通路蛋白的表达水平。**结果:**miR-34c 在 EBV 阳性 C666-1 细胞表达下调($P < 0.05$)。CCK-8 结果显示, miR-34c 组 C666-1 细胞在 16、24、48 h 的活力明显低于 EBV 组($P < 0.01$)。划痕试验和 Transwell 试验结果显示, 与 miR-34c 组比较, EBV 组 C666-1 细胞迁移和侵袭能力均明显增强($P < 0.01$)。Western blotting 结果显示, 与 miR-34c 组比较, EBV 组 C666-1 细胞迁移和侵袭相关蛋白 Vimentin、Snail、MMP-2、MMP-3 及 Erk1、Erk2 蛋白表达均明显升高($P < 0.01$)。**结论:**miR-34c 在 EBV 阳性鼻咽癌细胞中表达下调, EBV 下调 miR-34c 可增强鼻咽癌细胞增殖、侵袭和迁移能力及激活 Erk1/2 信号通路。

[关键词] 鼻咽肿瘤; 爱泼斯坦-巴尔病毒; miR-34c; 迁移; 侵袭; Erk1/2 信号通路

[中图分类号] R 541.6

[文献标志码] A

DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2024.01.003

Role of miR-34c downregulated by EBV in promoting proliferation and migration of nasopharyngeal carcinoma cells and its mechanism

ZHANG Cui¹, WU Yingling¹, DING Jingju¹, WANG Sheng¹, GU Yu¹, HE Lei¹, JIANG Zhengju²

(1. Department of Otolaryngology, Liupanshui People's Hospital, Liupanshui Guizhou 553001; 2. Department

of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, The Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi Guizhou 563001, China)

[Abstract] Objective: To investigate the role of miR-34c downregulated by Epstein-Barr virus (EBV) in promoting the proliferation, migration, and invasion of nasopharyngeal carcinoma cells and its mechanism. **Methods:** The expression level of miR-34c in EBV-negative nasopharyngeal carcinoma SUNE1, CNE2, HK1 cells, and EBV-positive C666-1 cells was detected by qPCR. MiR-34c mimics were constructed to analyze the influence of miR-34c on the biological function of nasopharyngeal carcinoma cells. CCK-8, scratch healing assay, and Transwell cell invasion assay were applied to detect the proliferation, migration, and invasion ability of nasopharyngeal carcinoma cells. Western blotting was employed to determine the expression levels of migration and invasion-related proteins, and Erk1/2 signaling pathway proteins in cells. **Results:** MiR-34c was downregulated in EBV-positive C666-1 cells ($P < 0.05$). CCK-8 results showed that the viability of C666-1 cells in the miR-34c group was significantly lower than that in the EBV group at 16, 24, and 48 hours ($P < 0.01$). The scratch assay and Transwell assay results indicated that compared with the miR-34c group, the migration and invasion ability of C666-1 cells in the EBV group were significantly enhanced ($P < 0.01$). Western blotting results showed that compared with the miR-34c group, the expression of migration and invasion-related proteins Vimentin, Snail, MMP-2, MMP-3, and Erk1 and Erk2 proteins of C666-1 cells in the EBV group were significantly increased ($P < 0.01$). **Conclusions:** MiR-34c is downregulated in EBV-positive nasopharyngeal carcinoma cells, and miR-34c downregulated by EBV can enhance the proliferation, invasion, and migration capacities of nasopharyngeal carcinoma cells and activate the Erk1/2 signaling pathway.

[Key words] nasopharyngeal neoplasms; Epstein-Barr virus; miR-34c; migration; invasion; Erk1/2 signaling pathway

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种源自鼻咽隐窝上皮的人类恶性肿瘤,在东南亚的

发病率高,并且与遗传及爱泼斯坦-巴尔病毒(Epstein-Barr virus, EBV)感染有关^[1]。EBV被认为

[收稿日期] 2022-04-20 [修回日期] 2023-02-10

[基金项目] 贵州省自然科学基金项目(2019-G-054)

[作者简介] 张萃(1978-),女,副主任医师。

[通信作者] 蒋正举,主任医师。E-mail: hechujun199204@163.com

是 NPC 的病因,是第一个鉴定的编码 miRNA 的人类致癌病毒^[2]。研究^[3-5]显示 EBV-miRNA 有助于癌症存活率和肿瘤细胞迁移。目前,放疗是 NPC 的首选治疗方法,已被证明可以提高病人生存率。尽管 NPC 的 5 年局部控制率已达到 80%~90%,但仍 有 15%~30% 的病人发生远处转移^[6]。因此,阐明 NPC 转移的机制对于改善预后和治疗结果具有重要意义。

miR-34c 是位于人类 11 号染色体上的 77 bp 非编码 RNA,属于 miR-34 家族,可通过与靶基因序列片段结合调控细胞进程^[7]。miR-34c 通过与 Bcl2 基因的 3'非翻译区配对抑制 Bcl2,从而下调喉癌细胞的活力并诱导其凋亡^[7]。miR-34c 可调节非小细胞肺癌的发展和维持内质网稳态^[8]。研究^[9]显示,低水平的 miR-34c 是 NPC 病人的危险因素,miR-34c 在 NPC 组织中下调,其下调显示可抑制细胞凋亡。相关研究^[2]表明,EBV 感染和 EBV 编码的 miRNA 也与鼻咽癌的发展有关。到目前为止,EBV 下调 miR-34c 在 NPC 进展中的作用仍然未知。本研究旨在探讨 EBV 下调 miR-34c 对促进 NPC 细胞增殖和迁移的作用及机制。

1 材料与方法

1.1 细胞培养

人 EBV 阴性 NPC 细胞系(SUNE1、CNE2 和 HK1)和 EBV 阳性 C666-1 细胞系购自中国典型培养物保藏中心。所有 NPC 细胞均在含有 10% 胎牛血清 RPMI-1640 培养基中于 5% CO₂、37 °C 孵箱培养。

1.2 试剂和耗材

胎牛血清(Gibco),RPMI-1640 培养基(Hyclone),Lipofectamine 2000 转染试剂盒、PrimeScript RT Master Mix 试剂盒(Invitrogen),引物[生工生物工程(上海)股份有限公司],磷酸酶抑制剂混合物(Sigma Chemical),RIPA 裂解缓冲液(Beyotime Biotech),GAPDH、Vimentin、Snail、MMP2、MMP3 和 Erk1、Erk12 抗体(Abcam),CCK-8(Solarbio)。

1.3 细胞转染

细胞转染前,将培养基更换为不含胎牛血清的培养基,转染当天将细胞以 1×10^5 个/孔接种于 6 孔板中。miR-34c 模拟物和 NC siRNA 均购自上海生工生物技术有限公司,分为 miR-34c 转染 EBV 阳性 NPC 细胞组(miR-34c 组)和 EBV 阳性 NPC 细胞

组(EBV 组)。细胞转染严格按照 Lipofectamine 2000 转染试剂盒说明书进行,转染 8 h 后,将培养基更换新鲜培养基。

1.4 实时定量荧光 PCR(qPCR)

使用 RNAiso Plus 试剂提取细胞中的总 RNA,通过 PrimeScript RT Master Mix 试剂盒反转录为 cDNA,GAPDH 作为内参,每个样本 3 个复孔。miR-34c 引物,F:5'-AAG AAC CTG CTA GAC CCC TGG AG-3';R:5'-TGC TTC CTC AGT CTT CTC ACT CAG-3',由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。根据制造商的说明,使用 ABI PRISM 7000 仪器对样品进行分析,采用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算目的基因相对表达量。

1.5 Western blotting

使用蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物的 RIPA 裂解缓冲液中裂解细胞。将细胞以 1.6×10^4 g 离心 15 min 取上清,SDS/PAGE 电泳分离蛋白,转移至硝酸纤维素(NC)膜。将膜在室温下以 5% 脱脂牛奶-PBS 溶液封闭 1 h。随后,待测蛋白与一抗 4 °C 静置过夜,NC 膜用 PBS 溶液洗涤 3 次,加入山羊抗兔 IgG(HRP 偶联物),室温孵育 1 h。最后,用 PBS 溶液洗涤 NC 膜,并通过电化学发光试剂显色。并通过 ImageJ 软件(Image J 1.8.0,National Institute of Health)可视化目标条带,以 GAPDH 为内参蛋白。

1.6 细胞活力测定

通过 CCK-8 测量细胞活力。NPC 细胞(1×10^3 个/孔)在 96 孔板中培养 8、12、24 和 48 h,加入 10 μ L CCK-8 溶液,继续培养 4 h。最后,通过酶标仪(SpectraMax iD5,Molecular Devices,USA)在 450 nm 处测定吸光度(OD)。

1.7 划痕愈合试验

将细胞接种到 6 孔板中,并在血清饥饿 24 h 后使用无菌 200 μ L 枪头创建人工伤口。然后用无血清培养基洗涤细胞以去除碎片和漂浮细胞。24 h 后在倒置显微镜下拍照。使用 Image J 软件打开图片后,随机划取 6 至 8 条水平线,计算细胞划痕面积均值。伤口愈合率 = (0 h 划痕面积 - 24 h 划痕面积)/0 h 划痕面积。

1.8 Transwell 细胞侵袭试验

对转染细胞经胰蛋白酶酶解制备成细胞悬液,将 2×10^4 个细胞接种在 200 μ L 含有 1% 胎牛血清 DMEM 溶液的铺有 8% 基质凝胶的 Transwell 小室上室,下室加入 500 μ L 含有 10% 胎牛血清的 DMEM。细胞培养 2 h 后,除去上室中的液体,擦去上室壁上的细胞。Transwell 小室另一侧的细胞固定 20 min,

Transwell 小室用结晶紫染色 15 min, 然后用 PBS 溶液冲洗。在 200 倍显微镜下拍照。对随机选取的 3 个视野中的细胞进行计数, 取平均值作为穿透膜的细胞数。实验重复 3 次。

1.9 统计学方法

采用 *t* 检验、方差分析和 *q* 检验。

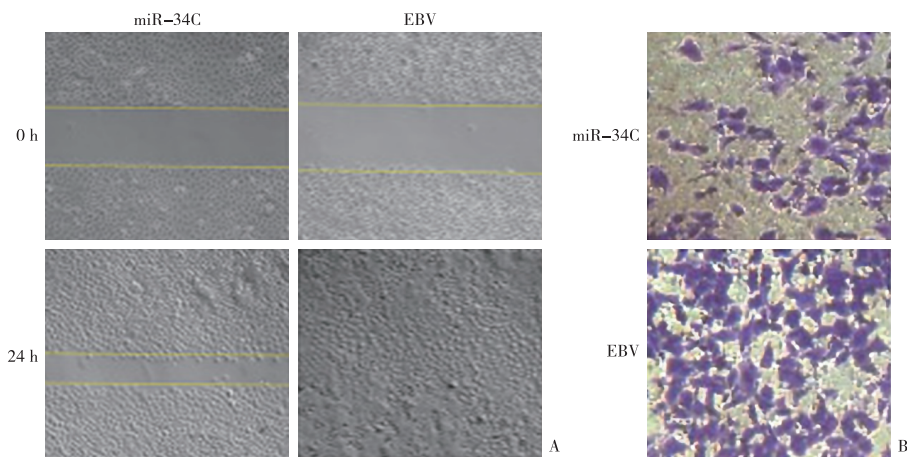
2 结果

2.1 EBV 下调 miR-34c 在 NPC 细胞中的表达

EBV 阴性 NPC 细胞系 (SUNE1、CNE2 和 HK1) 和 EBV 阳性 NPC 细胞系 (C666-1) 中 miR-34c 水平检测显示, miR-34c 在 C666-1 细胞中低表达 ($P < 0.05$) (见表 1)。miR-34c 模拟物表达载体转染 C666-1 细胞后, 采用 qPCR 测定转染细胞中 miR-34c 的水平, 结果显示, miR-34c 明显上调 ($P < 0.01$) (见表 2)。

2.2 EBV 下调 miR-34c 促进 C666-1 细胞增殖、迁移和侵袭

CCK-8 结果显示, miR-34c 组 C666-1 细胞在 16、24、48 h 的活力均明显低于 EBV 组 ($P < 0.01$) (见表 3)。划痕试验和 Transwell 试验结果显示, 与 miR-34c 组比较, EBV 组 C666-1 细胞迁移和侵袭能力均明显增强 ($P < 0.01$) (见图 1、表 3)。



A: 划痕实验检测细胞迁移能力; B: Transwell 试验检测细胞侵袭能力。

图1 EBV 下调 miR-34c 促进 C666-1 细胞迁移和侵袭能力

表 3 EBV 下调 miR-34c 促进 C666-1 细胞增殖、迁移和侵袭能力 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	OD(8 h)	OD(16 h)	OD(24 h)	OD(48 h)	迁移能力/%	侵袭细胞数/个
miR-34c 组	6	0.72 ± 0.11	0.75 ± 0.05	0.84 ± 0.09	1.11 ± 0.07	14.78 ± 0.42	20.02 ± 4.69
EBV 组	6	0.80 ± 0.04	0.84 ± 0.04	1.01 ± 0.08	1.31 ± 0.08	24.65 ± 0.94	54.05 ± 5.47
<i>t</i>	—	1.67	3.44	3.46	4.61	23.48	11.82
<i>P</i>	—	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 1 EBV 阴性 NPC 细胞系和阳性 NPC 细胞系中 miR-34c 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

细胞	<i>n</i>	miR-34c mRNA	<i>F</i>	<i>P</i>	<i>MS</i> _{组内}
SUNE1	6	1.51 ± 0.04	282.19	<0.01	0.001
CNE2	6	1.43 ± 0.05 *			
HK1	6	1.29 ± 0.03 **			
C666-1	6	0.94 ± 0.02 **▲			

q 检验: 与 SUNE1 比较 * $P < 0.05$; 与 CNE2 比较 # $P < 0.05$; 与 HK1 比较 ▲ $P < 0.05$

表 2 C666-1 细胞中 miR-34c 的水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	miR-34c mRNA
miR-34c 组	6	1.51 ± 0.09
EBV 组	6	0.98 ± 0.03
<i>t</i>	—	13.68
<i>P</i>	—	<0.01

2.3 EBV 下调 miR-34c 对 C666-1 细胞迁移相关蛋白水平的影响

Western blotting 结果显示, 与 miR-34c 组比较, EBV 组 C666-1 细胞迁移和侵袭相关蛋白 Vimentin、Snail、MMP-2 和 MMP-3 表达均明显升高 ($P < 0.01$) (见图 2、表 4)。

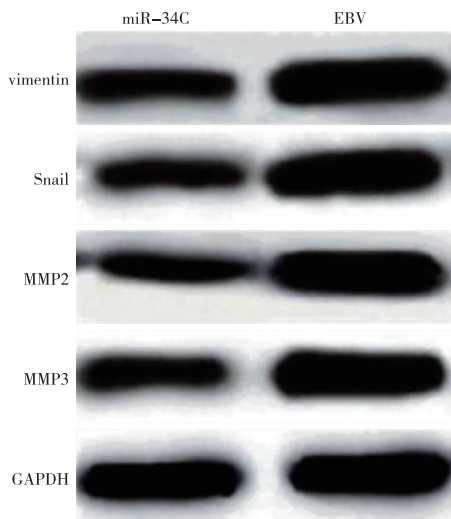


图2 EBV下调miR-34c促进C666-1细胞迁移和侵袭相关蛋白表达

表4 EBV 下调 miR-34c 促进 C666-1 细胞迁移和侵袭相关蛋白的表达 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	MMP-3	MMP-2	Snail	Vimentin
miR-34c 组	6	1.34 ± 0.02	1.24 ± 0.02	1.13 ± 0.05	1.12 ± 0.08
EBV 组	6	1.65 ± 0.03	1.66 ± 0.03	1.45 ± 0.12	1.29 ± 0.09
t	—	21.06	28.53	6.03	3.46
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.4 EBV 下调 miR-34c 通过激活 Erk1/2 通路对 C666-1 细胞迁移作用

与 miR-34c 组比较, EBV 组 C666-1 细胞 Erk1、Erk2 蛋白表达均明显升高 ($P < 0.01$) (见图 3、表 5)。

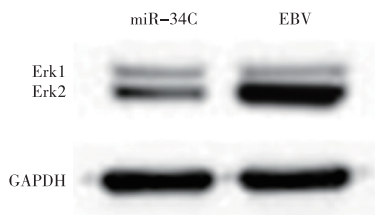


图3 EBV下调miR-34c促进Erk1、Erk2蛋白表达

表5 Western blotting 检测 Erk1、Erk2 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	Erk1	Erk2
miR-34c 组	6	1.00 ± 0.09	0.79 ± 0.03
EBV 组	6	1.30 ± 0.09	1.39 ± 0.03
t	—	5.77	34.64
P	—	<0.01	<0.01

3 讨论

NPC 是一种具有高度侵袭性和转移性的恶性

肿瘤^[10]。增殖、转移是恶性肿瘤的主要标志,是大多数癌症相关死亡的原因,放疗是 NPC 治疗的主要手段^[11],NPC 局部控制的多模式治疗取得长足进步和改善^[12]。因此,更好地了解 NPC 增殖、转移的分子模式对于开发 NPC 新治疗策略至关重要^[13]。在 NPC 病例中,观察到 miRNA 表达失调,发现特定 miRNA 的异常表达与 NPC 细胞的增殖、转移和侵袭有关^[14]。EBV 感染已被证明与多种淋巴和上皮恶性肿瘤密切相关,尤其是 NPC^[15]。研究^[9]显示, NPC 组织标本检测发现标本中 miR-34c 下调,miR-34c 可能与 NPC 的发展有关^[9]。本研究结果显示, EBV 下调 miR-34c 促进 NPC 增殖、迁移及侵袭, miR-34c 可能是治疗转移性 NPC 的潜在治疗靶点。

为了确认 EBV 下调 miR-34c 对促进 NPC 增殖转移的作用及机制研究,研究了其对 C666-1 细胞的细胞活力、迁移和侵袭的影响。结果显示, EBV 下调 miR-34c 与 NPC 转移的关系,表明 EBV 下调 miR-34c 通过促进 NPC 细胞的转移促进了 NPC 的发展。异常增殖在癌变中起重要作用, NPC 的主要生物学特征是局部侵袭和远处转移^[16]。迁移通常是指体内任何定向的细胞运动,癌的侵袭意味着细胞穿透组织屏障^[17]。癌细胞的迁移和侵袭允许从原发肿瘤部位脱离和癌症在组织内扩散^[18]。在本研究中,发现在 C666-1 细胞中 miR-34c 的过表达抑制了其活力、迁移和侵袭,也降低了细胞迁移和侵袭相关蛋白的表达水平。而 EBV 下调 miR-34c 促进了细胞的活力和迁移和侵袭,但也促进了细胞迁移和侵袭相关蛋白的表达水平。

Vimentin 是肿瘤细胞迁移和侵袭过程中的一种细胞黏附分子,促进 NPC 细胞迁移和侵袭^[19]。研究^[20-21]显示, Snail 的高表达表明 NPC 具有高转移潜力, MMP2 的抑制与 NPC 细胞转移的抑制有关。NPC 肿瘤细胞中 MMP3 的分泌可刺激肿瘤细胞迁移^[22]。本研究显示, EBV 下调 miR-34c 促进了 Vimentin、Snail、MMP2 和 MMP3 的表达,促进细胞迁移和侵袭,表明 EBV 下调 miR-34c 对 NPC 细胞迁移和侵袭的影响可能与迁移相关因子 (Vimentin 和 Snail) 和侵袭相关因子 (MMP2 和 MMP3) 有关, EBV 下调 miR-34c 在调节 NPC 细胞的迁移和侵袭中起关键作用。

有证据^[23]表明, Erk1/2 信号通路对细胞转移以及 MMP 的上调至关重要。研究^[24]显示, Erk1/2 信号通路参与了 EBV-miR-BART8-3p 诱导的 NPC 转移过程, EBV-miR-BART8-3p 的上调通过激活 Erk1/

2 信号通路诱导 NPC 转移,而 EBV-miR-BART8-3p 的下调具有相反的效果。此外,也有研究^[25]表明 EBV-miR-BART1 激活 MAPK-ERK1/2 通路,激活 β -catenin/Snail 信号,促进 NPC 转移。本研究结果显示,Erk1/2 信号通路与 NPC 细胞的迁移密切相关,Erk1/2 信号通路传导有助于 EBV 下调 miR-34c 诱导的 NPC 迁移。

综上所述,miR-34c 在 EBV 阳性 NPC 细胞标本中下调,EBV 下调 miR-34c 可增强 NPC 细胞增殖、侵袭和迁移能力及激活 Erk1/2 信号通路。

[参 考 文 献]

- [1] YE W PY, MUSHIRODA T, KIYOTANI K, *et al.* Identification of a functional variant in SPLUNC1 associated with nasopharyngeal carcinoma susceptibility among Malaysian Chinese [J]. *Mol Carcinog*, 2012, 51(1): E74.
- [2] SU ZY, SIAK PY, LEONG CO, *et al.* The role of Epstein-Barr virus in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Front Microbiol*, 2023, 14:1116143.
- [3] PNG YT, YANG AZY, LEE MY, *et al.* The role of NK cells in EBV infection and EBV-associated NPC [J]. *Viruses*, 2021, 13(2):300.
- [4] CAI LM, LYU XM, LUO WR, *et al.* EBV-miR-BART7-3p promotes the EMT and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by suppressing the tumor suppressor PTEN [J]. *Oncogene*, 2015, 34(17):2156.
- [5] CUI X, SNAPPER CM. Epstein Barr virus: development of vaccines and immune cell therapy for EBV-associated diseases [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:734471.
- [6] DAMANIA B, KENNEY SC, RAAB-TRAUB N. Epstein-Barr virus: biology and clinical disease [J]. *Cell*, 2022, 185(20):3652.
- [7] LI R, ZHANG H, ZHENG X. MiR-34c induces apoptosis and inhibits the viability of M4e cells by targeting BCL2 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15, 3357.
- [8] BARTOSZEWSKA S, CABAJ A, BROWSKI M, *et al.* miR-34c-5p modulates X-box-binding protein 1 (XBPI) expression during the adaptive phase of the unfolded protein response [J]. *FASEB J*, 2019, 33, 11541.
- [9] XIAO SS, LI YR, PAN Q, *et al.* MiR-34c/SOX9 axis regulates the chemoresistance of ovarian cancer cell to cisplatin-based chemotherapy [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120, 2940.
- [10] WANG J, LIU Y, ZHANG Y, *et al.* Targeting exosomes enveloped EBV-miR-BART1-5p-antagomiRs for NPC therapy through both anti-vasculogenic mimicry and anti-angiogenesis [J]. *Cancer Med*, 2023, 12(11):12608.
- [11] 赵光,朱天霸,许儒,等.基于 SEER 数据库建立鼻咽癌预后预测模型列线图 [J]. *徐州医科大学学报*, 2022, 42(3):217.
- [12] AHMED N, ABUSALAH M, FARZAND A, *et al.* Updates on Epstein-Barr virus (EBV)-associated nasopharyngeal carcinoma: emphasis on the latent gene products of EBV [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 59(1):2.
- [13] XU S, ZHOU Z, PENG X, *et al.* EBV-LMP1 promotes radioresistance by inducing protective autophagy through BNIP3 in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(4):344.
- [14] ZHU Q, ZHANG Q, GU M, *et al.* MIR106A-5p upregulation suppresses autophagy and accelerates malignant phenotype in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Autophagy*, 2021, 17(7):1667.
- [15] GUO R, LIANG JH, ZHANG Y, *et al.* Methionine metabolism controls the B cell EBV epigenome and viral latency [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(9):1280.
- [16] MA YX, ZHANG H, LI XH, *et al.* MiR-30e-5p inhibits proliferation and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting USP22 [J]. *Eur Rev Med, Pharmacol*, 2018, 22, 6342.
- [17] KRAMER N, WALZL A, UNGER C, *et al.* In vitro cell migration and invasion assays [J]. *Mutat Res*, 2013, 752:10.
- [18] DUFF D, LONG A. Roles for RACK1 in cancer cell migration and invasion [J]. *Cell. Signal*, 2017, 35, 250.
- [19] MENDEZ MG, KOJIMA S, GOLDMAN RD. Vimentin induces changes in cell shape, motility, and adhesion during the epithelial to mesenchymal transition [J]. *FASEB J*, 2010, 24, 1838.
- [20] SANG Y, CHENG C, ZENG YX, *et al.* Snail promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma partly by down-regulating TEL2 [J]. *Cancer Communications (London, England)*, 2018, 38:58.
- [21] LI Y, YANG X, DU X, *et al.* RAB37 hypermethylation regulates metastasis and resistance to docetaxel-based induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2018, 24:6495.
- [22] DU ZM, HU CF, SHAO Q, *et al.* Upregulation of caveolin-1 and CD147 expression in nasopharyngeal carcinoma enhanced tumor cell migration and correlated with poor prognosis of the patients [J]. *Int J Cancer*, 2019, 125:1832.
- [23] KUMAR B, KOUL S, PETERSEN J, *et al.* p38 mitogen-activated protein kinase-driven MAPKAPK2 regulates invasion of bladder cancer by modulation of MMP-2 and MMP-9 activity [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(2):832.
- [24] YANG J, LV X, CHEN J, *et al.* CCL2-CCR2 axis promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by activating ERK1/2-MMP2/9 pathway [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13):15632.
- [25] YAN Q, ZENG Z, GONG Z, *et al.* Ebv-mir-bart10-3p facilitates epithelial-mesenchymal transition and promotes metastasis of nasopharyngeal carcinoma by targeting BTRC [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(39):41766.

(本 文 编 辑 赵 素 容)