

·论著·

鼻咽癌中 IKK $\beta$  和 Ki-67 的表达与肿瘤侵袭转移的关系周 梅<sup>1</sup>,赵 刚<sup>2</sup>,禚瑞霞<sup>1</sup>,陈钰伟<sup>1</sup>,汪 芸<sup>1</sup>,封慕茵<sup>1</sup>(中山市中医院病理科<sup>1</sup>,超声科<sup>2</sup>,广东 中山 528400)

**摘要:**目的 观察鼻咽癌和鼻咽炎组织中 IKK $\beta$  蛋白及 mRNA 的表达变化,分析其与患者临床病理指标及 Ki-67 的关系。方法 收集 2018 年 1 月-2019 年 12 月中山市中医院病理科鼻咽癌组织标本 60 份和鼻咽炎组织标本 30 份,采用免疫组化和实时荧光定量 PCR 技术检测 IKK $\beta$ 、Ki-67 蛋白及 IKK $\beta$ mRNA 在鼻咽癌和鼻咽炎组织中的相对表达量,分析 IKK $\beta$  表达与鼻咽癌患者临床病理指标和 Ki-67 的关系。结果 IKK $\beta$  和 Ki-67 蛋白在鼻咽癌组织中的表达高于鼻咽炎组织,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ );在鼻咽癌组织中 IKK $\beta$  与 Ki-67 蛋白的表达呈正相关 ( $r=0.262, P<0.05$ );IKK $\beta$  蛋白及 mRNA 的相对表达量与鼻咽癌肿瘤大小、淋巴结转移及 TNM 分期具有相关性,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),而与患者的年龄、性别、组织学分型无关 ( $P>0.05$ )。结论 IKK $\beta$  和 Ki-67 蛋白在鼻咽癌中表达增高,IKK $\beta$  蛋白和 mRNA 的相对表达量与鼻咽癌肿瘤体积、淋巴结转移和 TNM 分期密切相关,IKK $\beta$  可能作为判断鼻咽癌侵袭转移能力的有效指标。

**关键词:** IKK $\beta$ ; Ki-67; 鼻咽癌; 免疫组化

中图分类号: R739.63

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2022.17.005

文章编号: 1006-1959(2022)17-0022-05

**Expression of IKK $\beta$  and Ki-67 in Nasopharyngeal Carcinoma and its Relationship with Tumor Invasion and Metastasis**ZHOU Mei<sup>1</sup>, ZHAO Gang<sup>2</sup>, XUN Rui-xia<sup>1</sup>, CHEN Yu-wei<sup>1</sup>, WANG Yun<sup>1</sup>, FENG Mu-ying<sup>1</sup>(Department of Pathology<sup>1</sup>, Department of Ultrasonography<sup>2</sup>, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, Guangdong, China)

**Abstract:** **Objective** To observe the expression of IKK $\beta$  protein and mRNA in nasopharyngeal carcinoma and nasopharyngitis, and to analyze its relationship with clinicopathological parameters and Ki-67. **Methods** From January 2018 to December 2019, 60 nasopharyngeal carcinoma tissue specimens and 30 nasopharyngitis tissue specimens were collected from the Department of Pathology, Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine. The relative expression of IKK $\beta$ , Ki-67 protein and IKK $\beta$  mRNA in nasopharyngeal carcinoma and nasopharyngitis tissues was detected by immunohistochemistry and real-time fluorescence quantitative PCR. The relationship between IKK $\beta$  expression and clinicopathological parameters and Ki-67 in patients with nasopharyngeal carcinoma was analyzed. **Results** The expression of IKK $\beta$  and Ki-67 protein in nasopharyngeal carcinoma was higher than that in nasopharyngitis, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was a positive correlation between the expression of IKK $\beta$  and Ki-67 protein in nasopharyngeal carcinoma ( $r=0.262, P<0.05$ ). The relative expression of IKK $\beta$  protein and mRNA was correlated with tumor size, lymph node metastasis and TNM stage of nasopharyngeal carcinoma, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ), while it was not related to the age, sex and histological type of the patients ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The expression of IKK $\beta$  and Ki-67 protein is increased in nasopharyngeal carcinoma. The relative expression of IKK $\beta$  protein and mRNA is closely related to tumor volume, lymph node metastasis and TNM stage of nasopharyngeal carcinoma. IKK $\beta$  may be used as an effective index to judge the invasion and metastasis of nasopharyngeal carcinoma.

**Key words:** IKK $\beta$ ; Ki-67; Nasopharyngeal cancer; Immunohistochemistry

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是头颈部最常见的恶性肿瘤之一,每年新发鼻咽癌患者超过 8.4 万人,鼻咽癌在东南亚和中国南部非常普遍<sup>[1]</sup>。鼻咽癌是一种低分化或未分化癌,对放疗较敏感,有远处转移倾向,因此,对于分期低非转移性鼻咽癌的治疗建议采用放疗,治愈率较高<sup>[2]</sup>。然而,由于早期鼻咽癌患者症状轻微,大多数患者就诊时已为晚期,主要采用多种联合化疗模式治疗,但鼻咽癌Ⅲ期和Ⅳ期 5 年总生存率仅为 53%~80%和 28%~61%<sup>[3]</sup>。迄今为止,鼻咽癌的基因组异常仍不明确,没有相应的靶向治疗。因此,寻找能够预测鼻咽癌预后或指导靶向治疗的分子靶点具有重要意义。NF- $\kappa$ Bp65 通路是一种调节免疫应答、细胞增殖、凋亡、

胚胎发育、衰老和癌症的重要核转录调节通路<sup>[4]</sup>。NF- $\kappa$ B 通路活化受 I $\kappa$ B 激酶(IKK)复合物调节,该复合物由 2 个催化亚单位 IKK $\alpha$  和 IKK $\beta$  以及一个调节亚单位(NEMO)/IKK $\gamma$  组成<sup>[5]</sup>。IKK $\beta$  是激活经典 NF- $\kappa$ B 信号通路的关键环节,据文献报道 NF- $\kappa$ B 信号通路在多种恶性肿瘤中激活,如头颈部肿瘤、胃肠道肿瘤、妇科肿瘤、胸部肿瘤和泌尿生殖系肿瘤等。细胞增殖指数(Ki-67)是评估肿瘤异质性和细胞生长的重要免疫组织化学标志物,参与细胞增殖、侵袭性和恶性潜能<sup>[6]</sup>。广东省是鼻咽癌的高发地区,IKK $\beta$  是否与广东省鼻咽癌患者的发病相关尚不明确。基于此,本研究运用免疫组化及 RT-PCR 的方法检测 IKK $\beta$  蛋白 mRNA 在鼻咽癌患者组织中的表达,分析其与鼻咽癌各临床病理指标及 Ki-67 增殖指数间的关系,探讨 IKK $\beta$  在鼻咽癌发生发展中的作用,为靶向治疗和预后判断提供帮助。

基金项目:中山市社会公益科技研究项目(编号:2018B1055)

作者简介:周梅(1973.10-),女,四川南充人,博士,主任医师,主要从事肿瘤病理诊断研究

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年1月–2019年12月中山市中医院门诊鼻咽疾病患者90例,其中鼻咽癌60例,男41例,女19例;年龄16~80岁,平均年龄(49.13±14.02)岁。鼻咽炎30例,男20例,女10例;年龄18~70岁,平均年龄(45.18±15.63)岁。手术活检标本经病理证实为鼻咽癌,所有病理切片由2名病理医师同时阅片,根据分化程度,鼻咽癌可分为3种组织学类型:非角化性癌(分化型和未分化型)、角化性和基底样型鳞状细胞癌。鼻咽癌的组织学分型及分期标准参照2006年世界卫生组织的标准。

### 1.2 主要试剂及方法

1.2.1 免疫组织化学 IKK $\beta$ 一抗购自Santa Cruz公司,Ki-67一抗及二抗购自福州迈新公司。所有样本均按照说明书的程序处理。所有标本均经10%中性福尔马林固定,石蜡包埋,4  $\mu$ m厚连续切片,敷贴于10%多聚赖氨酸预处理的载玻片上,用二甲苯和酒精脱蜡,柠檬酸盐缓冲液高压修复抗原4 min,加过氧化氢10 min,阻断内源性过氧化物酶活性,切片用10%的山羊血清阻断,IKK $\beta$ 和Ki-67(1:100)一抗孵育2 h,二抗孵育30 min,DAB显色,脱水,封片。

1.2.2 结果判定 结果由2位病理科医师进行判定,采用双定量评分法进行评定:IKK $\beta$ 蛋白阳性表达为胞质内出现棕黄色颗粒,Ki-67蛋白阳性表达为胞核内出现棕黄色颗粒。阳性染色强度评分:无染色颗粒为0分,微弱染色颗粒为1分,清晰染色颗粒且细胞质呈棕黄色为2分,细胞质呈深棕色为3分;阳性细胞数评分:无阳性细胞为0分,阳性细胞数 $\leq$ 20%为1分,阳性细胞数21%~50%为2分,阳性细胞数 $>$ 50%为3分;上述两项评分相乘,0~2分为阴性, $\geq$ 3分为阳性表达。

1.2.3 提取总RNA、合成cDNA 所有标本经10%甲醛固定和石蜡包埋后,连续切片6片,厚6  $\mu$ m,使用总RNA提取试剂盒(美国,QIAGEN)提取组织总RNA,用紫外分光法测取RNA纯度,用反转录试剂盒(Promega生物公司)进行反转录合成cDNA。将500 ng总RNA加入20  $\mu$ l反应体系中,反应条件:

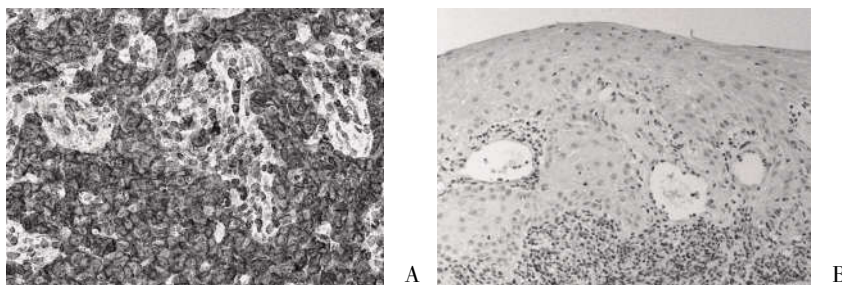
37  $^{\circ}$ C 15 min、85  $^{\circ}$ C 5 s、4  $^{\circ}$ C延伸,获得cDNA后放入-20  $^{\circ}$ C冰箱保存备用。

1.2.4 RT-PCR 检测IKK $\beta$ mRNA的相对表达量 采用RT-PCR法对IKK $\beta$ mRNA的相对表达量进行检测。RT-PCR具体操作步骤按照试剂盒说明书进行。引物由上海生工生物公司设计合成,以GAPD为内参,具体如下:IKK $\beta$ -上游引物:5'-CCGACAGACT-TAGCAGGACA-3',IKK $\beta$ -下游引物:5'-GGCAATCTGCTCACCTGTTT-3';内参GAPDH-上游引物:5'-TCGACCAGTCAGCCGCATCTTCTTT-3',GAPDH-下游引物:5'-ACCAAATCCGTTGACTCC-GACCTT-3'。PCR反应体系:SYBR 10  $\mu$ l,cDNA 2  $\mu$ l,上、下游引物各0.4  $\mu$ l,去离子水7.2  $\mu$ l;在RT-PCR仪上进行反应,扩增条件:95  $^{\circ}$ C 30 min预变性;95  $^{\circ}$ C 5 s,60  $^{\circ}$ C 30 s,共40个循环;绘制溶解曲线:95  $^{\circ}$ C 15 min、60  $^{\circ}$ C 15 s、95  $^{\circ}$ C 15 s。每个样本设3个复孔,重复检测3次,取平均值。以GAPDH为内参照,计算目的基因的相对表达量。计算公式: $\Delta\Delta C_t = (C_T \text{ 实验组目的基因} - C_T \text{ 实验组管家基因}) - (C_T \text{ 对照组目的基因} - C_T \text{ 对照组管家基因})$ 。

1.3 统计学分析 用SPSS 17.0统计软件进行统计学分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验;偏态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,并采用Mann-Whitney  $U$ 检验,相关性分析采用Pearson相关分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 IKK $\beta$ 和Ki-67蛋白在鼻咽癌和鼻咽炎组织中的表达比较 免疫组织化学方法检测显示,IKK $\beta$ 蛋白在鼻咽癌组织中阳性表达细胞数较多,着色深,呈强阳性表达,而在鼻咽炎中呈弱阳性表达或阴性,见图1;IKK $\beta$ 蛋白在鼻咽癌组织中的阳性表达率为56.67%,在鼻咽炎组织中的阳性表达率为33.33%,IKK $\beta$ 蛋白在鼻咽癌组织中的阳性表达率高于鼻咽炎组织( $P < 0.05$ );Ki-67蛋白在鼻咽癌组织中的阳性表达率为95.00%,在鼻咽炎组织中的阳性表达率为13.33%,Ki-67蛋白在鼻咽癌组织中的阳性表达率高于鼻咽炎组织( $P < 0.05$ ),见表1。



注:A:鼻咽癌组织中IKK $\beta$ 的阳性表达(IHC $\times$ 200);B:鼻咽炎组织中IKK $\beta$ 的阴性表达(IHC $\times$ 200)

图1 免疫组化染色

表1 IKK $\beta$ 和Ki-67蛋白在鼻咽癌和鼻咽炎组织中的表达比较[n(%)]

疾病	n	IKK $\beta$		Ki-67	
		+	-	+	-
鼻咽癌	60	34(56.67)	26(43.33)	57(95.00)	3(5.00)
鼻咽炎组织	30	10(33.33)	20(66.67)	4(13.33)	26(86.67)
$\chi^2$		4.358		61.077	
P		0.037		0.000	

2.2 鼻咽癌组织中IKK $\beta$ 和Ki-67蛋白表达的相关性 Pearson线性相关分析显示,鼻咽癌组织中IKK $\beta$ 和Ki-67蛋白的相对表达量呈正相关( $r=0.262, P<0.05$ )。

2.3 IKK $\beta$  mRNA在鼻咽癌组织与鼻咽炎组织中表达比较 IKK $\beta$  mRNA的表达溶解曲线和扩增循环图见图2;IKK $\beta$  mRNA在鼻咽癌中的相对表达量( $1.1929\pm 2.1870$ )与在鼻咽炎中的相对表达量( $1.6007\pm 0.4877$ )比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),

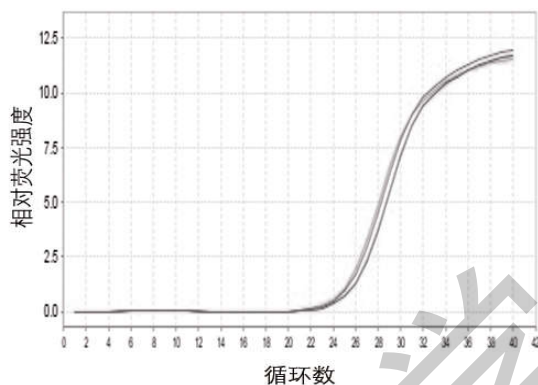
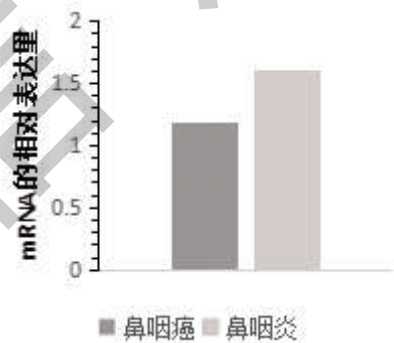


图2 荧光定量扩增曲线图

见图3。

2.4 IKK $\beta$ 蛋白的表达与鼻咽癌临床病理特征的关系 在鼻咽癌中,IKK $\beta$ 蛋白的阳性表达率与鼻咽癌肿瘤大小、淋巴结转移、TNM分期均有关( $P<0.05$ ),肿瘤体积越大、有淋巴结转移、TNM分期越高的鼻咽癌IKK $\beta$ 蛋白的阳性表达率越高;但IKK $\beta$ 蛋白的阳性表达率与性别、年龄、组织学分型无关( $P>0.05$ ),见表2。

图3 IKK $\beta$  mRNA的相对表达量表2 鼻咽癌组织IKK $\beta$ 蛋白表达与临床病理特征的关系(n)

项目	n	IKK $\beta$		$\chi^2$	P	项目	n	IKK $\beta$		$\chi^2$	P
		+	-					+	-		
性别				3.279	0.070	肿瘤大小				7.083	0.015
男	41	20	21			T <sub>1-2</sub>	37	16	21		
女	19	14	5			T <sub>3-4</sub>	23	18	5		
年龄(岁)				0.443	0.505	淋巴结转移				4.413	0.036
≥50	26	16	10			N <sub>0</sub>	17	6	11		
<50	34	18	16			N <sub>1-3</sub>	43	28	15		
组织学分型				1.297	0.255	TNM分期				4.538	0.033
分化型	16	11	5			I~II期	21	8	13		
未分化型	44	23	21			III~IV期	39	26	13		

2.5 鼻咽癌组织中IKK $\beta$  mRNA的相对表达量与临床病理特征的关系 RT-PCR结果显示,IKK $\beta$  mRNA在T<sub>1-2</sub>鼻咽癌中的相对表达量高于T<sub>3-4</sub>鼻咽癌( $P<0.05$ );有淋巴结转移的鼻咽癌IKK $\beta$  mRNA相对表达量高于无淋巴结转移的( $P<0.05$ );鼻咽癌

mRNA在III~IV期鼻咽癌组织中相对表达量高于I~II期( $P<0.05$ );IKK $\beta$  mRNA的相对表达量与鼻咽癌肿瘤大小、淋巴结转移状况、TNM分期有关,而与患者年龄、性别、组织学分型无关( $P>0.05$ ),见表3。

表 3 鼻咽癌患者 IKK $\beta$ mRNA 表达与临床病理特征的关系[M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>)]

项目	n	IKK $\beta$ mRNA	Z	P
年龄(岁)			0.463	0.643
$\geq 50$	26	0.5551(0.2373, 1.3086)		
<50	34	0.4475(0.2854, 0.9170)		
性别			0.115	0.908
男	41	0.4924(0.2694, 1.0189)		
女	19	0.5407(0.2141, 1.0854)		
组织学分型			1.853	0.064
分化型	16	0.6029(0.3739, 1.8186)		
未分化型	44	0.4444(0.2382, 1.0107)		
肿瘤大小			2.314	0.021
T <sub>1</sub> +T <sub>2</sub>	37	0.4292(0.2151, 0.7211)		
T <sub>3</sub> +T <sub>4</sub>	23	0.9887(0.3723, 3.6644)		
淋巴结转移			2.295	0.022
N <sub>0</sub>	17	0.2765(0.2031, 0.4315)		
N <sub>1-3</sub>	43	0.5589(0.2425, 1.3210)		
TNM 分期			2.376	0.018
I ~ II 期	21	0.2766(0.2031, 0.4315)		
III ~ IV 期	39	0.55889(0.3280, 0.9029)		

### 3 讨论

以往研究表明,遗传易感性、环境因素和 EB 病毒(EBV)感染是鼻咽癌的三大致病因素。EBV 虽然普遍存在,但与鼻咽癌密切相关,在未分化型鼻咽癌中,几乎 100%的肿瘤病灶存在 EBV 基因组<sup>[7]</sup>。由于诊断延迟、远处转移和复发率高、缺乏靶向药物、临床预后欠佳,越来越多的研究者致力于揭示鼻咽癌发生和发展的分子机制,鼻咽癌信号通路的失调已经被广泛研究。NF- $\kappa$ B 信号通路在调节细胞存活、增殖、代谢、血管生成、炎症和细胞黏附/迁移的基因表达中起关键作用,多种炎症性疾病和癌症已显示 NF- $\kappa$ B 信号传导失调导致该途径激活, NF- $\kappa$ B 诱导炎症的能力使其成为慢性炎症与癌症之间的关键联系之一<sup>[8]</sup>。

NF- $\kappa$ B 是一种重要的转录因子,它是由 Rel 家族成员组成的二聚体蛋白,即 P50/p105(NF- $\kappa$ B1)、p52/p100 (NF- $\kappa$ B2)、p65 (RelA)、RelB 和 c-Rel<sup>[9]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路通常通过两种主要途径:经典途径和非经典途径。经典通路的激活发生在许多刺激的下游,包括促炎因子 IL-6、TNF- $\alpha$  和整合素 1,这些刺激通过不同的机制来诱导 NF- $\kappa$ B 激活,包括泛素聚合物和信号蛋白复合物的形成,如 IKK(I $\kappa$ B 激酶)复合物。IKK 复合物包含 3 个亚基,包括 IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$  和调节蛋白 NEMO(或 IKK $\gamma$ ),正常情况下,三者以 1:1:2 的比例组合在一起<sup>[10]</sup>。IKK $\beta$  激活依赖于激酶结构域的磷酸化,IKK $\beta$  激活可以进一步磷酸化 I $\kappa$ B $\alpha$  并导致其降解,从而释放 NF- $\kappa$ B(p65/p50

亚单位)转移到细胞核,激活其转录靶点<sup>[11]</sup>,包括参与细胞氧化还原代谢及其调节的基因,以及那些促进癌细胞生存、增殖、上皮向间充质转化(EMT)和转移的基因<sup>[12]</sup>。NF- $\kappa$ B 通过影响具有癌症特征的基因的异常调节,在各种癌症中确立了促瘤作用。许多研究证实,通过基因消融或 IKK $\beta$  小分子抑制剂来抑制 NF- $\kappa$ B 在体内具有抗炎和/或抗肿瘤作用<sup>[13]</sup>。IKK $\beta$  缺陷小鼠在胚胎发育第 13 天死亡,这是由于在肝脏发育过程中 NF- $\kappa$ B 的 TNF 信号转导缺陷导致严重的肝细胞凋亡而死亡<sup>[14]</sup>,这些结果表明 IKK $\beta$  在 NF- $\kappa$ B 信号转导中的重要作用。

NF- $\kappa$ B 在乳腺、肺、膀胱和卵巢癌中过表达。多项研究表明,NF- $\kappa$ B 通路在鼻咽癌细胞系和组织中过表达或激活<sup>[15]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号系统可促成鼻咽癌的发生,其与 EBV 感染和大量淋巴样浸润密切相关,潜伏膜蛋白 1(LMP1)作为 EBV 癌蛋白,是 NF- $\kappa$ B 信号传导的有效激活剂<sup>[16]</sup>,LMP1 可磷酸化 IKK 复合物并诱导 I $\kappa$ B $\alpha$  降解,从而导致 NF- $\kappa$ B 活化, NF- $\kappa$ B 的过表达进一步促进了肿瘤的发展<sup>[17]</sup>。Ki-67 是一种仅在增殖细胞中表达的核蛋白,因此 Ki-67 标记指数反映了肿瘤细胞的增殖情况。研究证实, Ki-67 表达与乳腺癌和肺癌的侵袭性密切相关,而其他研究显示 Ki-67 在鼻咽癌表达较高, Ki-67 表达与鼻咽癌的分期和预后有关,可作为预测鼻咽癌局部复发、转移和预后的有用指标<sup>[18]</sup>。本研究结果显示, IKK $\beta$  和 Ki-67 蛋白在鼻咽癌中的表达高于鼻咽炎组织,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), IKK $\beta$  和

Ki-67 蛋白的表达呈正相关,提示 IKK $\beta$  阳性表达的鼻咽癌增殖活性较高,预后较差;IKK $\beta$  蛋白和 mRNA 在不同肿瘤大小、淋巴结转移和 TNM 分期中的相对表达量差异有统计学意义( $P<0.05$ )。在肿瘤较大、有淋巴结转移和 TNM 分期较高的鼻咽癌组织中 IKK $\beta$  蛋白和 mRNA 的表达越高,NF- $\kappa$ Bp65 和 IKK $\beta$ mRNA 的表达与鼻咽癌临床病理诸因素的关系密切;提示 IKK $\beta$  表达越高的鼻咽癌增殖速度越快,侵袭性越强,易发生转移,临床分期越晚,预后越差。NF- $\kappa$ B 通路可能参与鼻咽癌的发生和发展,IKK $\beta$  过表达可能是判断鼻咽癌患者预后的独立因素。典型的 NF- $\kappa$ B 通路对鼻咽癌的肿瘤发展和血管生成至关重要,提示 NF- $\kappa$ B 通路可能是鼻咽癌潜在的治疗靶点<sup>[19]</sup>。IKK $\beta$  是 IKK 复合物的一个催化亚基,被认为是最有效和最具选择性的药物靶点之一,因为活化 IKK $\beta$  使 I $\kappa$ B 磷酸化是 I $\kappa$ B $\alpha$  泛素化降解和 NF- $\kappa$ B 释放到核的前提条件<sup>[20]</sup>,通过抑制其活性,达到抑制肿瘤细胞的耐药、提高抗肿瘤药物的敏感性、促进肿瘤细胞的凋亡等作用,从而提高抗肿瘤治疗的疗效<sup>[21]</sup>。

综上所述,IKK $\beta$  与鼻咽癌的临床病理特征有关,其过度表达与预后不良有密切关系,提示 IKK $\beta$  可能参与鼻咽癌的发生发展过程,IKK $\beta$  高表达在鼻咽癌浸润转移中发挥重要的作用。

#### 参考文献:

- [1]Xue N,Xing S,Ma WG,et al.Combination of plasma MIF and VCA-IgA improves the diagnostic specificity for patients with nasopharyngeal carcinoma[J].Technol Cancer Res Treat,2020,19:1533033820935773.
- [2]Zhou JC,Zhang JJ,Xu M,et al.High SRC-1 and Twist1 expression predicts poor prognosis and promotes migration and invasion by inducing epithelial-mesenchymal transition in human nasopharyngeal carcinoma[J].PLoS One,2019,14(4):e0215299.
- [3]Lai SZ,Li WF,Chen L,et al.How does intensity-modulated radiotherapy versus conventional two-dimensional radiotherapy influence the treatment results in nasopharyngeal carcinoma patients?[J].Int J Radiat Oncol Biol Phys,2011,80(3):661-668.
- [4]Perkins ND.Integrating cell-signalling pathways with NF- $\kappa$ B and IKK function [J].Nat Rev Mol Cell Biol,2007,8(1):49-62.
- [5]Rudolph D,Yeh WC,Wakeham A,et al.Severe liver degeneration and lack of NF- $\kappa$ B activation in NEMO/IKK $\gamma$ ma-deficient mice[J].Genes Dev,2000,14(7):854-862.
- [6]Yang CW,Liu XJ,Zhao L,et al.Preoperative prediction of gastrointestinal stromal tumors with high Ki-67 proliferation index based on CT features[J].Ann Transl Med,2021,9(20):1556.
- [7]Zheng XH,Wang RZ,Li XZ,et al.Detection of methylation status of Epstein-Barr virus DNA C promoter in the diagnosis of nasopharyngeal carcinoma [J].Cancer Sci,2020,111 (2):592-600.
- [8]DiDonato JA,Mercurio F,Karin M.NF- $\kappa$ B and the link between inflammation and cancer [J].Immunol Rev,2012,246 (1):379-400.
- [9]Yin MZ,Lu JW,Guo ZZ,et al.Reduced SULT2B1b expression alleviates ox-LDL-induced inflammation by upregulating miR-148-3P via inhibiting the IKK $\beta$ /NF- $\kappa$ B pathway in macrophages[J].Aging,2021,13(3):3428-3442.
- [10]Hayden MS,Ghosh S.Shared principles in NF- $\kappa$ B signaling [J].Cell,2008,132(3):344-362.
- [11]Yang SD,Deng QF,Sun LQ,et al.Salmonella effector SpvB inhibits NF- $\kappa$ B activity via KEAP1-mediated downregulation of IKK $\beta$ [J].Front Cell Infect Microbiol,2021,11:641412.
- [12]Taniguchi K,Karin M.NF- $\kappa$ B, inflammation, immunity and cancer: coming of age [J].Nat Rev Immunol,2018,18 (5):309-324.
- [13]Prescott JA,Cook SJ.Targeting IKK $\beta$  in cancer: challenges and opportunities for the therapeutic utilisation of IKK $\beta$  inhibitors[J].Cells,2018,7(9):115.
- [14]Barnabei L,Laplantine E,Mbongo W,et al.NF- $\kappa$ B: At the borders of autoimmunity and inflammation [J].Front Immunol, 2021,12:716469.
- [15]Chung GT,Lou WP,Chow C,et al.Constitutive activation of distinct NF- $\kappa$ B signals in EBV-associated nasopharyngeal carcinoma[J].J Pathol,2013,231(3):311-322.
- [16]Shair KHY,Reddy A,Cooper VS.New insights from elucidating the role of LMP1 in nasopharyngeal carcinoma [J].Cancers,2018,10(4):86.
- [17]Li S,Lv MY,Qiu S,et al.NF- $\kappa$ B p65 promotes ovarian cancer cell proliferation and migration via regulating mortalin [J].J Cell Mol Med,2019,23(6):4338-4348.
- [18]Wu WX,Jiang GH,Xu ZF,et al.Three-dimensional pulsed continuous arterial spin labeling and intravoxel incoherent motion imaging of nasopharyngeal carcinoma: correlations with Ki-67 proliferation status [J].Quant Imaging Med Surg,2021,11(4):1394-1405.
- [19]Lung HL,Kan R,Chau WY,et al.The anti-tumor function of the IKK inhibitor PS1145 and high levels of p65 and KLF4 are associated with the drug resistance in nasopharyngeal carcinoma cells[J].Sci Rep,2019,9(1):12064.
- [20]Xing YX,Lin YN,Zhang Y,et al.Novel cytoplasmic lncRNA IKBKBAS promotes lung adenocarcinoma metastasis by up-regulating IKK $\beta$  and consequential activation of NF- $\kappa$ B signaling pathway[J].Cell Death Dis,2021,12:1004.
- [21]Liang YS,Feng GF,Wu L,et al.Caffeic acid phenethyl ester suppressed growth and metastasis of nasopharyngeal carcinoma cells by inactivating the NF- $\kappa$ B pathway [J].Drug Des Devel Ther,2019,13:1335-1345.

收稿日期:2021-12-19;修回日期:2022-01-25

编辑/成森