

• 论 著 •

喉鳞状细胞癌中泛素结合酶 E2C、胞浆磷蛋白-1 表达与预后相关性

王立娟, 韩 宇, 李 佳

保定市第二医院耳鼻喉科, 河北保定 071000

摘要:目的 探讨泛素结合酶 E2C(UBE2C)、胞浆磷蛋白-1(STMN1)在喉鳞状细胞癌(简称喉鳞癌)中的表达水平及与预后的相关性。方法 选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月在该院进行手术治疗中取得的 97 例喉鳞癌组织标本作为喉鳞癌组,另外选取对应的癌旁组织标本作为癌旁组。采用免疫组化法检测 UBE2C 和 STMN1 在不同组织标本中的表达情况;通过 χ^2 检验分析 UBE2C、STMN1 表达与喉鳞癌患者临床病理特征的关系;采用多因素 Cox 回归分析影响喉鳞癌患者预后的相关因素。结果 喉鳞癌组 UBE2C 阳性率高于癌旁组,差异有统计学意义($P < 0.05$);喉鳞癌组 STMN1 阳性率高于癌旁组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。临床分期为 III~IV 期、T 分期为 T₃~T₄ 期、有淋巴结转移的喉鳞癌患者 UBE2C、STMN1 阳性率均高于临床分期为 I~II 期、T 分期为 T₁~T₂ 期、无淋巴结转移的喉鳞癌患者($P < 0.05$)。UBE2C 阴性的喉鳞癌患者 5 年生存率明显高于 UBE2C 阳性的喉鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);STMN1 阴性的喉鳞癌患者 5 年生存率明显高于 STMN1 阳性的喉鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。单因素分析结果显示,临床分期为 I~II 期、无淋巴结转移、UBE2C 阴性、STMN1 阴性的喉鳞癌患者 5 年生存率明显高于临床分期为 III~IV 期、有淋巴结转移、UBE2C 阳性、STMN1 阳性的喉鳞癌患者($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析结果显示,临床分期为 III~IV 期、有淋巴结转移、UBE2C 阳性、STMN1 阳性表达是喉鳞癌患者预后的危险因素($P < 0.05$)。结论 UBE2C、STMN1 在喉鳞癌患者中主要呈阳性表达,且与喉鳞癌患者预后密切相关,有望成为喉鳞状细胞癌预后评估的指标。

关键词:泛素结合酶 E2C; 胞浆磷蛋白-1; 喉鳞状细胞癌; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.06.015 **中图法分类号:**R739.8

文章编号:1673-4130(2023)06-0713-06 **文献标志码:**A

Correlation between ubiquitin-binding enzyme E2C and cytoplasmic phosphoprotein-1 expression and prognosis in laryngeal squamous cell carcinoma

WANG Lijuan, HAN Yu, LI Jia

Department of Otolaryngology, Baoding Second Hospital, Baoding, Hebei 071000, China

Abstract: Objective To explore the expression of ubiquitin-conjugating enzyme E2C (UBE2C) and stathmin 1 (STMN1) in laryngeal squamous cell carcinoma and their relationship with prognosis. **Methods** A total of 97 cases of laryngeal squamous cell carcinoma tissue specimens obtained during surgical treatment in a hospital from February 2015 to February 2017 were selected as the laryngeal squamous cell carcinoma group, and the corresponding paracancerous tissue specimens were selected as the paracancerous group. Immunohistochemistry was used to detect the expression of UBE2C and STMN1 in different tissue samples. The relationship between the expression of UBE2C and STMN1 and the clinicopathological characteristics of patients with laryngeal squamous cell carcinoma was analyzed by χ^2 test. Multivariate Cox regression was used to analyze the prognostic factors of patients with laryngeal squamous cell carcinoma. **Results** The positive rate of UBE2C in laryngeal squamous cell carcinoma group was higher than that in paracancerous group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate of STMN1 in laryngeal squamous cell carcinoma group was higher than that in paracancerous group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rates of UBE2C and STMN1 in laryngeal squamous cell carcinoma patients with clinical stage III to IV and T stage T₃ to T₄ with lymph node metastasis were higher than those in laryngeal squamous cell carcinoma patients with clinical stage I to II and T stage T₁ to T₂ without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The 5-year survival rate of UBE2C negative laryngeal squamous cell carcinoma patients was significantly higher than that of UBE2C positive laryngeal squamous cell carcinoma patients, and the difference

was statistically significant ($P < 0.05$). The 5-year survival rate of patients with STMN1 negative was significantly higher than that of patients with STMN1 positive, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that the 5-year survival rate of laryngeal squamous cell carcinoma patients with clinical stage I to II, no lymph node metastasis, negative UBE2C and negative STMN1 was significantly higher than that of laryngeal squamous cell carcinoma patients with clinical stage III to IV, lymph node metastasis, positive UBE2C and positive STMN1 ($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that clinical stage III to IV, lymph node metastasis, positive UBE2C and STMN1 expression were risk factors for prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma patients ($P < 0.05$). **Conclusion** UBE2C and STMN1 are mainly positive in patients with laryngeal squamous cell carcinoma, and are closely related to the prognosis of patients with laryngeal squamous cell carcinoma, which is expected to be an indicator for the prognosis evaluation of laryngeal squamous cell carcinoma.

Key words: ubiquitin-conjugating enzyme E2C; stathmin 1; laryngeal squamous cell carcinoma; prognosis

喉鳞状细胞癌(简称喉鳞癌)是一种常见的头颈部恶性肿瘤,其发病机制尚无明确定论,可能与病毒感染、嗜酒及遗传等多种因素有关^[1]。目前临床上可采用手术、化疗、放疗等方法进行治疗,患者预后较好,生存率约为 70%,但是部分发生淋巴结转移或远处转移的患者预后不良,生存率显著降低^[2]。因此,对患者进行早期治疗,对改善疾病预后具有积极的临床意义。泛素结合酶 E2C(UBE2C)是泛素结合酶家族的重要成员之一,能够参与有丝分裂中期向后期转变的过程^[3]。既往研究发现,UBE2C 在宫颈癌患者中呈高表达,并且能够作为诊断、预测及评估治疗效果的指标^[4]。胞浆磷酸蛋白-1(STMN1)是一种微管解聚蛋白,具有参与细胞的增殖、调节细胞运动、调节细胞周期等作用^[5]。既往研究发现,STMN1 在卵巢癌、肝癌等多种癌症组织中呈高表达^[6-7]。但是目前关于 UBE2C、STMN1 与喉鳞癌的相关研究尚少。因此,本研究主要探讨 UBE2C、STMN1 在喉鳞癌中的表达及临床预后意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2017 年 2 月在本院进行手术治疗中取得的 97 例喉鳞癌组织标本作为喉鳞癌组,另外选取对应的癌旁组织标本作为癌旁组。其中喉鳞癌患者男 86 例、女 11 例,年龄 42~78 岁,平均(57.34±10.13 岁;肿瘤原发部位:声门型 63 例,声门上型 19 例,声门下型 15 例;分化程度:低分化 32 例,中/高分化 65 例;临床分期:I~II 期 55 例,III~IV 期 42 例;T 分期:T₁~T₂ 期 59 例,T₃~T₄ 期 38 例;淋巴结转移 31 例,无淋巴结转移 66 例。纳入标准:(1)符合喉鳞癌的诊断,患者术前未接受放疗、化疗等抗肿瘤治疗;(2)年龄≥18 岁;(3)临床资料完整;(4)患者及家属知情同意。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)喉腺癌或复发性喉癌;(3)既往有精神疾病;(4)合并自身免疫性疾病或凝血功能障碍;

(5)不能配合本研究。本研究已获得本院医学伦理委员会审核批准。

1.2 仪器与试剂 兔抗人 UBE2C 多克隆抗体(华安生物技术有限公司)、兔抗人 STMN1 多克隆抗体(华安生物技术有限公司)、羊抗兔二抗 IgG(北京索莱宝科技有限公司)、SP 免疫组织化学试剂盒(上海晶抗生物科技有限公司)、DAB 染色试剂盒(武汉博尔夫生物科技有限公司)、光学显微镜(深圳市华显光学仪器有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 UBE2C、STMN1 检测 采用免疫组化法检测:组织标本 4% 甲醛固定,然后用石蜡包埋,将石蜡标本切成 4 μm 切片,二甲苯中脱蜡后加入 5% 双氧水、磷酸盐缓冲液孵育 5~10 min,蒸馏水清洗 3 次,每次 1 min,用山羊血清抗体封闭,加入兔抗人 UBE2C 多克隆抗体(1:75)、兔抗人 STMN1 多克隆抗体(1:75)后置 4℃ 冰箱内孵育至第 2 天,用蒸馏水清洗 3 次,每次 1 min,加入羊抗兔二抗 IgG,孵育 30 min。采用 DAB 染色试剂盒染色,将切片置于酒精中浸泡 5 min 脱水,二甲苯透明 2 次,每次 3 min,然后切片放置烤箱烘干后树胶封片,光学显微镜下观察。

1.3.2 结果判定 显微镜下观察到 UBE2C、STMN1 在细胞质出现棕黄色或者黄色颗粒为阳性细胞^[8]。染色强度可分为 4 级:0 分代表无黄色颗粒,1 分代表有浅黄色或黄色颗粒,2 分代表有棕黄色颗粒,3 分代表有棕褐色颗粒;阳性细胞百分比评分标准:0 分代表无阳性细胞,1 分代表阳性细胞占比≤25%,2 分代表阳性细胞占比≤50%(且>25%),3 分代表阳性细胞占比≤75%(且>50%),4 分代表阳性细胞占比>75%。染色指数(SI):SI=染色强度×阳性细胞百分比,阴性 SI≤3 分,阳性 SI>3 分。

1.3.3 随访 自喉鳞癌患者出院起开始进行随访,

随访时间为 5 年,随访方式包括门诊、电话、电子邮件等,随访期间收集患者预后生存的相关资料。随访截止时间为 2022 年 2 月,以患者死亡、失访、最后一次随访为随访终点。

1.4 统计学处理 采用统计软件 SPSS23.0 对数据进行分析,UBE2C、STMN1 表达水平等计数资料采用例数和百分比(%)描述,采用 χ^2 检验分析 UBE2C、STMN1 蛋白表达与喉鳞癌患者临床病理特征的关系,采用多因素 Cox 回归分析影响喉鳞癌患者预后的危险因素, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

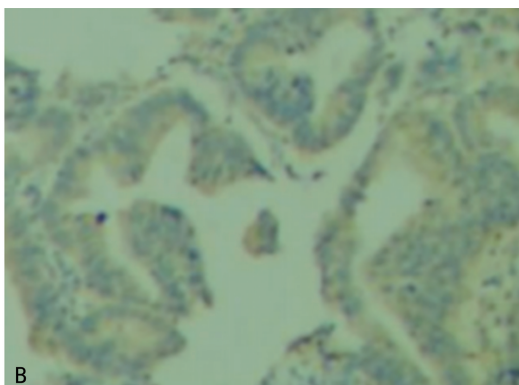
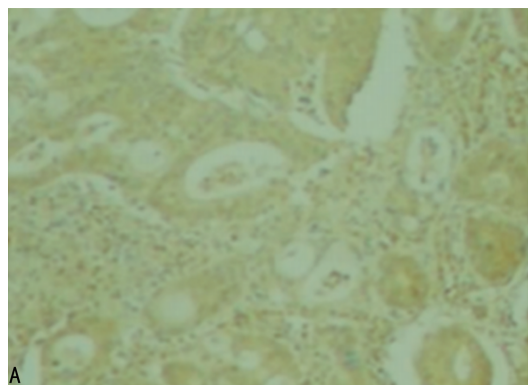
2 结果

2.1 UBE2C、STMN1 在不同组织标本中的表达情况比较 喉鳞癌组 UBE2C 阳性率高于癌旁组,差异有统计学意义($P < 0.05$);喉鳞癌组 STMN1 阳性率高于癌旁组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1,图 1、2。

2.2 UBE2C、STMN1 表达与喉鳞癌临床病理特征的关系 UBE2C、STMN1 表达与喉鳞癌患者的性别、年龄、肿瘤原发部位、分化程度无关($P > 0.05$);临床分期为 III~IV 期、T 分期为 $T_3 \sim T_4$ 期、有淋巴结转移的喉鳞癌患者 UBE2C、STMN1 阳性率均高于临床分期为 I~II 期、T 分期为 $T_1 \sim T_2$ 期、无淋巴结转移的喉鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

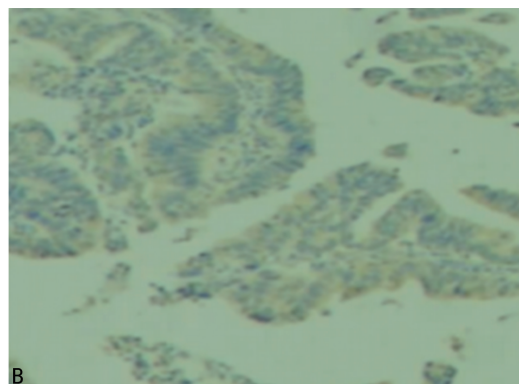
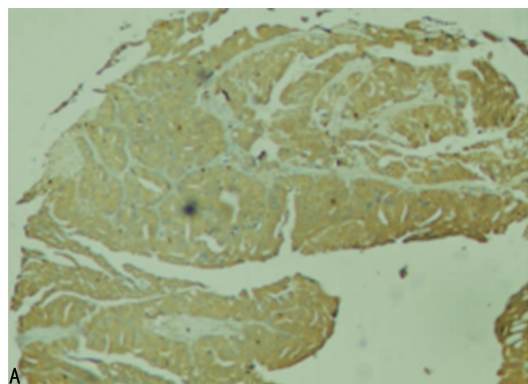
表 1 UBE2C 和 STMN1 在不同组织标本中的表达情况比较[n(%)]

组别	n	UBE2C		STMN1	
		阴性率	阳性率	阴性率	阳性率
喉鳞癌组	97	16(16.49)	81(83.51)	21(21.65)	76(78.35)
癌旁组	97	69(71.13)	28(28.87)	74(76.29)	23(23.72)
χ^2		58.818		57.942	
P		<0.001		<0.001	



注:A 表示喉鳞癌组;B 表示癌旁组。

图 1 UBE2C 在组织中的表达(×200)



注:A 表示喉鳞癌组;B 表示癌旁组。

图 2 STMN1 在组织中的表达(×200)

表 2 UBE2C、STMN1 表达与喉鳞癌临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	UBE2C		χ^2/P	STMN1		χ^2/P
		阴性率	阳性率		阴性率	阳性率	
性别							
男	86	14(16.28)	72(83.72)	0.026/0.873	18(20.93)	68(79.07)	0.231/0.631
女	11	2(18.18)	9(81.82)		3(27.27)	8(72.73)	

续表 2 UBE2C、STMN1 表达与喉鳞癌临床病理特征的关系[n(%)]

项目	n	UBE2C		χ^2/P	STMN1		χ^2/P
		阴性率	阳性率		阴性率	阳性率	
年龄							
<57 岁	43	9(20.93)	34(79.07)	1.103/0.294	13(30.23)	30(69.77)	3.355/0.067
≥57 岁	54	7(12.96)	47(87.04)		8(14.81)	46(85.19)	
肿瘤原发部位							
声门型	63	11(17.46)	52(82.54)	0.158/0.924	14(22.22)	49(77.78)	0.040/0.980
声门上型	19	3(15.79)	16(84.21)		4(21.05)	15(78.95)	
声门下型	15	2(13.33)	13(86.67)		3(20.00)	12(80.00)	
分化程度							
低分化	32	2(6.25)	30(93.75)	3.639/0.056	10(31.25)	22(68.75)	2.595/0.107
中/高分化	65	14(21.54)	51(78.46)		11(16.92)	54(83.08)	
临床分期							
I~II 期	55	13(23.64)	42(76.36)	4.703/0.030	16(29.09)	39(70.91)	4.147/0.042
III~IV 期	42	3(7.14)	39(92.85)		5(11.90)	37(88.10)	
T 分期							
T ₁ ~T ₂ 期	59	14(23.73)	45(76.27)	5.722/0.017	17(28.81)	42(71.19)	4.557/0.033
T ₃ ~T ₄ 期	38	2(5.26)	36(94.74)		4(10.53)	34(89.47)	
淋巴结转移							
有	31	1(3.23)	30(96.77)	5.824/0.016	2(6.45)	29(93.55)	6.204/0.013
无	66	15(22.73)	51(77.27)		19(28.79)	47(71.21)	

2.3 喉鳞癌患者预后生存情况 本研究中的 97 例喉鳞癌患者连续随访 5 年后未有失访患者,共有 62 例患者存活,存活率为 63.92%,UBE2C 阴性的喉鳞癌患者 5 年生存率 [87.50% (14/16)] 明显高于 UBE2C 阳性的喉鳞癌患者 [59.26% (48/81)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); STMN1 阴性的喉鳞癌患者 5 年生存率 [85.71% (18/21)] 明显高于 STMN1 阳性的喉鳞癌患者 [57.89% (44/76)], 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 影响喉鳞癌患者预后的单因素分析 单因素分析结果显示,不同性别、年龄、肿瘤原发部位、分化程度、T 分期的喉鳞癌患者 5 年生存率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 临床分期为 I~II 期、无淋巴结转移、UBE2C 阴性、STMN1 阴性的喉鳞癌患者 5 年生存率明显高于临床分期为 III~IV 期、有淋巴结转移、UBE2C 阳性、STMN1 阳性患者 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 影响喉鳞癌患者预后的单因素分析

因素	n	5 年生存率[n(%)]	χ^2	P
性别				
男	86	55(63.95)	0.418	0.518
女	11	7(63.64)		
年龄				
<57 岁	43	30(69.77)	1.146	0.284
≥57 岁	54	32(59.26)		

续表 3 影响喉鳞癌患者预后的单因素分析

因素	n	5 年生存率[n(%)]	χ^2	P
肿瘤原发部位				
声门型	63	39(61.90)	0.692	0.707
声门上型	19	12(63.16)		
声门下型	15	11(73.33)		
分化程度				
低分化	32	17(53.13)	2.412	0.120
中/高分化	65	45(69.23)		
临床分期				
I~II 期	55	43(78.18)	4.580	0.032
III~IV 期	42	19(45.24)		
T 分期				
T ₁ ~T ₂ 期	59	42(71.19)	3.450	0.063
T ₃ ~T ₄ 期	38	20(52.63)		
淋巴结转移				
有	31	15(48.39)	4.765	0.029
无	66	47(71.21)		
UBE2C				
阴性	16	14(87.50)	4.620	0.032
阳性	81	48(59.26)		
STMN1				
阴性	21	18(85.71)	5.521	0.019
阳性	76	44(57.89)		

2.5 影响喉鳞癌患者预后的多因素 Cox 回归分析
 将喉鳞癌患者预后作为因变量,将单因素分析有意义的指标作为自变量进行多因素 Cox 回归分析,结果显示,临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、UBE2C 阳性、STMN1 阳性表达是喉鳞癌患者预后的危险因素($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 影响喉鳞癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
临床分期	0.834	0.278	18.021	<0.001	2.30(1.34~3.97)
淋巴结转移	0.996	0.332	19.802	<0.001	2.71(1.41~4.19)
UBE2C	0.953	0.317	19.663	<0.001	2.59(1.39~4.83)
STMN1	1.087	0.362	21.532	<0.001	2.97(1.46~6.03)

3 讨论

喉鳞癌是起源于喉黏膜上皮组织的恶性肿瘤,好发于中老年人,临床表现为声音嘶哑、疼痛、异物感、呼吸困难等症状^[9]。其发病具有恶性程度高、转移率高、复发率高等特点,如果治疗不及时,将严重威胁患者的生命安全^[10]。近年来,随着分子生物学技术和组蛋白技术的不断革新,许多生物学标志物广泛应用于喉鳞癌的早期诊断和预后判定,其中 P19 基因、细胞周期蛋白 K1、表皮生长因子受体等异常表达均与喉鳞癌的病情进展和预后相关,能够作为生物学标志物,但目前部分指标的特异性和敏感性不高^[11-12]。因此,寻找新的生物学标志物用于喉鳞癌患者早期诊断,对提高治疗效果,改善疾病预后具有积极的临床意义。

UBE2C 是一种泛素结合酶,其基因位于染色体 20q12.13,在机体的有丝分裂、细胞周期调控、泛素化、免疫反应等过程发挥重要的作用^[13]。相关研究表明,UBE2C 在多种恶性肿瘤中表达水平升高,与肿瘤的生物行为之间存在密切联系^[14]。本研究结果显示,喉鳞癌组 UBE2C 阳性率高于癌旁组,差异有统计学意义($P < 0.05$);UBE2C 阳性率与喉鳞癌患者的临床分期、T 分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$)。表明 UBE2C 在喉鳞癌患者中呈高表达,并且参与病情的发生与发展。原因为 UBE2C 可以释放有丝分裂复合物来调控上皮-间质细胞转化的活性,从而促进癌症的发生,影响癌细胞的增殖、侵袭及转移^[12]。同时 UBE2C 具有癌胚抗原的特性,可以通过泛素化使 β -tubulin 发生降解,激活 wnt 信号通路,促进癌细胞的增殖和分化^[15]。武艳等^[16]研究发现,UBE2C 表达上调能够增强肺癌 PC9 细胞的增殖与迁徙能力。本研究结果显示,UBE2C 阴性的喉鳞癌患者 5 年生存率明显高于 UBE2C 阳性的喉鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$);表明 UBE2C 表达与患者的预后有关,抑制 UBE2C 表达可改善患者预后。金俊超等^[17]

研究报道结果与本研究结果一致。UBE2C 高表达时会使癌细胞的有丝分裂加快,有利于癌细胞的增殖与分化,进而导致患者病情加重,预后不良。

STMN1 是一种不稳定的微管调节蛋白,其基因位于染色体 1p36.11,在多种细胞内均有表达,能够参与多种信号通路的传导和细胞的增殖,同时可以影响纺锤体的形成,进而调控细胞周期^[18]。本研究结果显示,喉鳞癌组 STMN1 阳性率高于癌旁组,差异有统计学意义($P < 0.05$);STMN1 阳性率与喉鳞癌患者的临床分期、T 分期、淋巴结转移有关($P < 0.05$)。表明 STMN1 在喉鳞癌患者中表达水平升高,并且与病情的发生与发展有关。STMN1 可以参与磷酸化/去磷酸化信号通路的转导,改变细胞微丝的形态,影响纺锤体的形成,进而诱发癌症的发生^[19]。同时 STMN1 具有微管解聚功能,可以促进肿瘤细胞的增殖分化^[20]。柴芝红等^[21]研究发现,STMN1 在宫颈癌患者中呈高表达,并且与临床分期、淋巴结转移有关,与上述结果一致。崔青荣等^[22]研究发现,下调 STMN1 表达,可以抑制肺癌细胞增殖与侵袭。本结果显示,STMN1 阴性的喉鳞癌患者 5 年生存率明显高于 STMN1 阳性的喉鳞癌患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明 STMN1 表达与患者的预后有关,能够为评估患者预后提供参考依据。多因素 Cox 回归分析结果显示:临床分期为Ⅲ~Ⅳ期、有淋巴结转移、UBE2C 阳性、STMN1 阳性表达是喉鳞癌患者预后的危险因素($P < 0.05$)。表明喉鳞癌患者的预后受到疾病严重程度、UBE2C 及 STMN1 的影响,可以根据危险因素制订个性化的治疗方案,进而提高治疗效果,改善预后。

综上所述,UBE2C、STMN1 在喉鳞癌患者中呈高表达,并且与疾病的预后有关,有望成为喉鳞癌预后评估的指标,可以在临床推广应用。但本研究纳入病例数较少,且来自单中心,后续可以进行多样本、多中心的研究,对结果进一步验证。

参考文献

- [1] KYURKCHIYAN S G, POPOV T M, MITEV V I, et al. The role of miRNAs and lncRNAs in laryngeal squamous cell carcinoma—a mini-review [J]. Folia Med (Plovdiv), 2020, 62(2): 244-252.
- [2] 黄志刚. 中国人群低分化喉鳞状细胞癌研究的若干问题及展望[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2019, 54(5): 321-324.
- [3] 李勃, 吴愚, 鲁莹, 等. 泛素结合酶 E2C 在脑肿瘤中的相关研究进展[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(11): 1181-1184.
- [4] 李树玮, 赵暘, 王华. UBE2C 在宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 贵州医药, 2020, 44(7): 1014-10161.
- [5] 胡仙清, 林中民, 郑小冬, 等. Stathmin-1、Ki-67 在子宫平

- 滑肌肿瘤中的表达及意义[J]. 医学研究杂志, 2019, 48(3):115-120.
- [6] LI H, XU Y, ZHAO D. MicroRNA-193b regulates human ovarian cancer cell growth via targeting STMN1[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(4):3310-3315.
- [7] ZHANG R, GAO X, ZUO J, et al. STMN1 upregulation mediates hepatocellular carcinoma and hepatic stellate cell crosstalk to aggravate cancer by triggering the MET pathway[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(2):406-417.
- [8] 彭丽娜, 武川军, 冯志星, 等. IDO1 和 IL-10 在喉鳞状细胞癌组织中的表达及其与临床病理特征和预后的关系研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(1):69-74.
- [9] POWELL S F, GOLD K A, GITAU M M, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab with chemoradiotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: a phase IB study[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(21):2427-2437.
- [10] 周晓杰, 李慧军. 喉鳞状细胞癌的治疗进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(10):1956-1960.
- [11] ZANG Y, LI J, WAN B, et al. circRNA circ-CCND1 promotes the proliferation of laryngeal squamous cell carcinoma through elevating CCND1 expression via interacting with HuR and miR-646[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(4):2423-2433.
- [12] 车娟, 张肖林, 徐舒舒, 等. 喉鳞癌组织中 OPN、VEGF、MMP-9 蛋白表达变化及意义[J]. *山东医药*, 2019, 59(13):11-14.
- [13] 于运亮, 李婷, 王莉莉, 等. UBE2C 和 UBE2T 与胰腺癌患者预后及免疫细胞浸润的关系[J]. *山东医药*, 2021, 61(28):13-18.
- [14] 赵龙, 张惠卿, 王前, 等. STMN1 及 UBE2C 在胃癌组织中的表达及其临床意义[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(7):1187-1191
- [15] 贺玲玲. 肝细胞癌中 UBE2C 及 STMN1 的表达及意义[D]. 承德:承德医学院, 2021.
- [16] 武艳, 周宁, 郭纪伟, 等. UBE2C 对肺癌 PC9 细胞增殖及迁移能力的影响[J]. *山东医药*, 2018, 58(45):29-31.
- [17] 金俊超, 徐晓战, 刘伟迪. 乳腺癌患者 TFF1、UBE2C 和 MT1E 的水平与其预后的关系[J]. *实用癌症杂志*, 2021, 36(9):1393-1397.
- [18] 余祖启. STMN1 在肝细胞癌中的表达及其功能的初步探讨[D]. 郑州:郑州大学, 2020.
- [19] KE B, GUO X F, LI N, et al. Clinical significance of Stathmin1 expression and epithelial-mesenchymal transition in curatively resected gastric cancer[J]. *Mol Clin Oncol*, 2019, 10(2):214-222.
- [20] 封又荣. STMN1 促进宫颈癌细胞侵袭迁移及诱导耐药的机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- [21] 柴芝红, 应灵潇, 潘一红, 等. STMN1 在宫颈癌中表达的临床意义及抑制其表达对宫颈鳞癌 SiHa 细胞活力和凋亡的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2018, 34(6):1119-1123.
- [22] 崔青荣, 杨秦梅, 李彬, 等. siRNA 沉默 STMN1 基因抑制肺癌细胞增殖与侵袭的机制探讨[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(14):2143-2146.
- (收稿日期:2022-05-19 修回日期:2023-02-09)

(上接第 712 页)

- [13] 许鹏, 陈敏. 不同 NYHA 心功能分级慢性心力衰竭患者心脏标志物四项, PCT, BNP 水平变化及临床意义[J]. *海南医学*, 2021, 32(19):2488-2491.
- [14] 吴华芹, 张并璇, 李雨濛, 等. 慢性心力衰竭病人血清 CA125 水平与心功能的相关性研究[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(18):2955-2958.
- [15] 包秋红, 杜海燕, 贾海玉, 等. 血清 B 型脑钠肽、糖类抗原 125 及甲状腺激素水平与慢性心力衰竭患者心功能的相关性研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(7):1313-1316.
- [16] 吴曼, 郭俊玲, 潘超, 等. 血清 BNP、CA125 表达在老年慢性心力衰竭预后评估中的应用[J]. *标记免疫分析与临床*, 2019, 26(3):486-490.
- [17] 苏艳丽, 马文, 李若淳, 等. 血浆脑钠肽, 肌钙蛋白 I 及血 D-二聚体联合检测在老年慢性心力衰竭中的应用价值及相关性[J]. *黔南民族医专学报*, 2020, 33(2):117-119.
- [18] 刘颂. 慢性心力衰竭患者血清氨基末端脑钠肽前体和心肌肌钙蛋白 I 联合检测的临床意义[J]. *中国当代医药*, 2020, 27(7):51-54.
- [19] 管向华, 王广成, 孙炳克. 养心安神方对慢性心力衰竭患者心脏自主神经功能的影响[J]. *临床医药实践*, 2020, 29(3):179-180, 209.
- [20] BESNIER F, LABRUNÉE M, RICHARD L, et al. Short-term effects of a 3-week interval training program on heart rate variability in chronic heart failure: a randomised controlled trial[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2019, 62(5):321-328.
- [21] GANESAN S, GAUR G S, NEGI V S, et al. Effect of yoga therapy on disease activity, inflammatory markers, and heart rate variability in patients with rheumatoid arthritis[J]. *J Altern Complement Med*, 2020, 26(6):501-507.
- [22] 王一萌, 秦巧云. 心率减速度评估慢性心力衰竭患者自主神经功能紊乱的临床价值[J]. *重庆医学*, 2018, 47(34):4357-4360.
- (收稿日期:2022-03-24 修回日期:2023-02-06)