

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.23.013
文章编号: 1005-8982 (2022) 23-0073-07

临床研究·论著

鼻咽癌组织中SP、NK-1R表达与临床病理特征及预后的关系*

邓力强, 罗德保

(郴州市第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 湖南 郴州 423000)

摘要: 目的 探讨鼻咽癌组织中P物质(SP)、神经激肽-1(NK-1R)表达与临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取2016年4月—2018年11月郴州市第一人民医院收治的83例鼻咽癌患者为研究组, 另选取同期行鼻中隔偏曲矫正术患者(经病理证实鼻咽黏膜组织正常)47例为对照组。研究组所有患者治疗后随访3年。采用实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测鼻咽癌组织、正常鼻咽黏膜组织中SP、NK-1R mRNA相对表达量; 采用免疫组织化学法检测鼻咽癌组织、正常鼻咽黏膜组织中SP、NK-1R蛋白的表达; 比较研究组不同临床病理特征患者鼻咽癌组织中SP、NK-1R蛋白的阳性表达率; 采用Cox回归分析影响鼻咽癌患者治疗后复发或转移的因素; 采用Kaplan-Meier法绘制生存曲线, 分析癌组织中SP、NK-1R蛋白表达与鼻咽癌患者无病生存的关系。**结果** 研究组鼻咽癌组织中SP、NK-1R mRNA相对表达量均高于对照组正常鼻咽黏膜组织($P < 0.05$)。研究组鼻咽癌组织中SP、NK-1R蛋白阳性表达率均高于对照组正常鼻咽黏膜组织($P < 0.05$)。研究组T₃、T₄期的鼻咽癌组织中SP阳性表达率高于T₁、T₂期者($P < 0.05$), 研究组M₁期、III~IV_a期的鼻咽癌组织中SP、NK-1蛋白阳性表达率分别高于M₀期、I、II期者($P < 0.05$)。83例鼻咽癌患者随访结束有8例失访。Cox回归分析显示: M分期[RR=4.958(95% CI: 2.040, 12.050)]、临床分期[RR=6.593(95% CI: 2.713, 16.023)]、SP阳性[RR=4.063(95% CI: 1.672, 9.875)]、NK-1R阳性[RR=4.047(95% CI: 1.665, 9.836)]是影响鼻咽癌患者治疗后复发或转移的危险因素($P < 0.05$)。43例SP阳性表达患者无病生存34例, 32例SP阴性表达患者无病生存31例; SP阴性表达患者的无病生存率高于阳性表达患者($P < 0.05$)。随访3年38例NK-1R阳性表达患者无病生存29例, 37例NK-1R阴性表达患者无病生存36例; NK-1R阴性表达患者的无病生存率高于阳性表达患者($P < 0.05$)。**结论** 鼻咽癌患者癌组织中SP、NK-1R蛋白表达与临床病理特征及预后有关, SP、NK-1R阳性表达患者复发转移风险高。

关键词: 鼻咽癌; P物质; 神经激肽-1; 临床病理特征; 预后

中图分类号: R739.6

文献标识码: A

Relationship of expression of SP and NK-1R in nasopharyngeal carcinoma with clinicopathological factors and prognosis*

Li-qiang Deng, De-bao Luo

(Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, Chenzhou First People's Hospital, Chenzhou, Hunan 423000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of the expressions of substance P (SP) and neurokinin-1 (NK-1R) in nasopharyngeal carcinoma tissues with clinicopathological factors and prognosis. **Methods** A total of 83 patients with nasopharyngeal carcinoma who were admitted to the hospital from April 2016 to November 2018 were selected as the research group, and 47 patients who underwent nasal septum deviation correction in the hospital

收稿日期: 2022-04-20

* 基金项目: 湖南省自然科学基金(No: 2019JJ40011)

[通信作者] 罗德保, E-mail: 411692347@qq.com; Tel: 13873539373

during the same period (with normal nasopharyngeal mucosal tissue confirmed by pathology) were selected as the control group. All patients in the study group were followed up for 3 years after treatment. The expressions of SP and NK-1R in nasopharyngeal carcinoma tissues and normal nasopharyngeal mucosa tissues were detected by real-time fluorescence quantitative PCR and immunohistochemistry. The expressions of SP and NK-1R in nasopharyngeal carcinoma tissues and normal nasopharyngeal mucosa tissues were compared. The relationship of SP, NK-1R expression with clinicopathological parameters in cancer tissues of patients with nasopharyngeal carcinoma was analyzed. To analyze the factors affecting the recurrence or metastasis of nasopharyngeal carcinoma patients after treatment. The relationship of SP and NK-1R protein expression in cancer tissue with disease-free survival of patients with nasopharyngeal carcinoma was analyzed. **Results** The relative expressions of SP and NK-1R mRNA in nasopharyngeal carcinoma tissues were higher than those in normal nasopharyngeal mucosa tissues ($P < 0.05$). The positive expression rates of SP and NK-1R in nasopharyngeal carcinoma tissues were higher than those in normal nasopharyngeal mucosa tissues ($P < 0.05$). The positive expression rates of SP and NK-1 in cancer tissues of patients with M₁ and III to IVa nasopharyngeal carcinoma were higher than those of M₀ and I to II stages ($P < 0.05$), and those of T₃ to T₄ nasopharyngeal carcinoma. The positive expression rate of SP in tissues was higher than that in T₁ to T₂ stage ($P < 0.05$). Of the 83 patients with nasopharyngeal carcinoma, 8 were lost to follow-up at the end of follow-up. Cox regression analysis showed: M stage [$\hat{R}R = 4.958$, (95% CI: 2.040, 12.050)], clinical stage [$\hat{R}R = 6.593$ (95% CI: 2.713, 16.023)], SP positive [$\hat{R}R = 4.063$ (95% CI: 1.672, 9.875)], NK-1R positive [$\hat{R}R = 4.047$ (95% CI: 1.665, 9.836)] were risk factors affecting the recurrence or metastasis of NPC patients after treatment ($P < 0.05$). Among the 43 SP-positive patients, 34 had disease-free survival, and 32 SP-negative patients had a disease-free survival of 31. The disease-free survival curve of SP negative expression patients was better than patients with SP positive expression ($P < 0.05$). 29 of 38 patients with positive NK-1R expression and 36 of 37 patients with negative expression of NK-1R. The disease-free survival curve of patients with negative NK-1R expression was better than patients with positive expression ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of SP and NK-1R proteins in cancer tissues of patients with nasopharyngeal carcinoma is related to clinicopathological parameters and prognosis. Patients with positive expression of SP and NK-1R have a high risk of recurrence and metastasis.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; substance P; neurokinin-1; pathological factors; prognosis

鼻咽癌是发生于鼻咽部上皮细胞的恶性肿瘤,多发于中国南部和东南亚国家,男性发病率是女性的2~3倍^[1-2]。鼻咽癌发病隐匿,早期症状隐蔽,肿瘤恶性程度相对较高^[3]。目前临床常用的治疗方案包含放疗、化疗、外科手术等,虽然一系列医疗措施提升了鼻咽癌患者生存率,但鼻咽癌患者预后仍不理想,治疗后复发或转移仍是造成鼻咽癌患者死亡的主要原因^[4]。

癌细胞的复发或转移是较为复杂的生理病理过程,涉及癌细胞从原发瘤体脱落向周围组织浸润、入侵血管、增殖分化等一系列病理过程。P物质(substance P, SP)是人体内的速激肽之一,可与其受体神经激肽-1(neurokinin-1 receptor, NK-1R)相互作用而发挥多种作用^[5-6]。目前国内外研究^[7-9]已证实SP、NK-1R与恶性肿瘤有关,SP、NK-1R可抑制肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞增殖、分化、迁移及微血管生成,与乳腺癌、甲状腺癌等多种恶性肿瘤细胞的迁移、浸润关系密切。本研究拟探讨鼻咽癌组织中

SP、NK-1R表达与临床病理特征及预后的关系,期望为鼻咽癌的治疗提供新靶点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年4月—2018年11月郴州市第一人民医院收治的鼻咽癌患者83例作为研究组,另选取该院同期行鼻中隔偏曲矫正术患者47例为对照组。其中,研究组男性61例,女性22例;年龄(56.23 ± 6.21)岁。对照组男性27例,女性20例;年龄(54.94 ± 6.09)岁。两组的性别构成及年龄比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 3.533$, $P = 0.060$; $t = 1.146$, $P = 0.254$),具有可比性。纳入标准:①研究组符合《SEOM鼻咽癌治疗临床指南2013》^[10]的鼻咽癌的诊断标准,对照组经病理证实鼻咽黏膜组织正常;②研究组首次行鼻咽癌根治性治疗;③研究组既往未接受任何形式治疗;④年龄>18岁。排除标准:①伴有其他部位恶性肿瘤、严

重内科合并症;②重要脏器严重功能障碍、血栓高度风险及存在活动性出血;③伴有免疫缺陷性疾病、传染性疾病、血液系统疾病;④存在沟通障碍;⑤存在治疗禁忌证及癌细胞远处转移者;⑥无法完成本研究者。本研究经医院医学伦理委员会审查批准,患者自愿签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组鼻内镜辅助下行鼻中隔偏曲矫正术,保留正常鼻咽黏膜组织待检。参照《SEOM鼻咽癌治疗临床指南 2013》^[10],根据研究组患者个体情况给予根治性放疗、化疗、外科根治治疗等,保留鼻咽癌组织待检。

1.2.2 研究组鼻咽癌组织、对照组正常鼻咽黏膜组织中 SP、NK-1R mRNA 相对表达量测定 利用 RNA 提取剂 RNAiso Plus(日本 TaKaRa 公司)提取鼻咽癌组织、正常鼻咽黏膜组织中总 RNA,分光光度计测定总 RNA 浓度、纯度,筛选后利用逆转录试剂盒(日本 TaKaRa 公司)逆转录成 cDNA,以 cDNA 为模板行 PCR 扩增,之后进行实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)(美国 ABI 7500 Fast Real-time PCR System PCR 仪)。反应体系为 20 μ L:基因组 DNA 1 μ L、正反向引物各 0.5 μ L、PCR 缓冲液 10 μ L、蒸馏水 8 μ L。反应程序:95 $^{\circ}$ C 预变性 2 min,95 $^{\circ}$ C 变性 12 s,60 $^{\circ}$ C 退火 32 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 3 min,共 38 个循环。*GAPDH* 为内参基因,以 Ct 值为基础,2^{- $\Delta\Delta$ Ct}法计算鼻咽癌组织、正常鼻咽黏膜组织中 SP、NK-1R mRNA 相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 PCR 引物序列

基因	引物序列	引物长度/bp
SP	正向: 5'-ACGTCTGGAGGCTTCGTGGCTGC-3'	102
	反向: 5'-TCAGAGCGGAAGCGAGCACGCC-3'	
NK-1R	正向: 5'-GCTTGCCGCAGCACCGTGCGCTC-3'	147
	反向: 5'-GGCCGCTCATCGCGCTGCGGCC-3'	
GAPDH	正向: 5'-AGCTGCGCTTGATCTCGTCTGCGG-3'	28
	反向: 5'-GTCGTCTCGCGCCGCGGGCC-3'	

1.2.3 免疫组织化学法检测研究组鼻咽癌组织和对照组正常鼻咽黏膜组织中 SP、NK-1R 蛋白的表达 鼻咽癌组织和正常鼻咽黏膜组织标本多聚甲醛固

定、脱水,石蜡包埋、切片,灭活、微波抗原修复、洗涤,添加兔抗人 SP、NK-1R 抗体,4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,磷酸盐缓冲液冲洗,滴加生物素标记山羊抗兔二抗后,室温孵育 30 min,磷酸盐缓冲液冲洗,二氨基联苯显色后,苏木精复染、脱水、封片。染色程度为无色(0分)、淡棕色(1分)、棕色(2分)、棕褐色(3分);染色范围<5%为0分、5%~<25%为1分、25%~<75%为2分、 \geq 75%为3分;计算染色程度与染色范围评分的乘积,0分者为阴性表达,否则为阳性表达。

1.2.4 随访 研究组患者治疗后以门诊复查、住院治疗、电话等方式随访 3 年,1 次/月。参照《鼻咽癌复发、转移诊断专家共识》^[11]判断随访期间复发或转移情况,出现复发或转移则终止随访。无病生存是指随访期间无复发或转移情况出现。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用 *t* 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较做 χ^2 检验;用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,比较采用 Log rank χ^2 检验;影响因素的分析采用多因素 Cox 比例风险模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 SP、NK-1R mRNA 相对表达量比较

研究组鼻咽癌组织与对照组正常鼻咽黏膜组织中的 SP、NK-1R mRNA 相对表达量比较,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),鼻咽癌组织中 SP、NK-1R mRNA 相对表达量高于正常鼻咽黏膜组织。见图 1 和表 2。

2.2 研究组鼻咽癌组织和对照组正常鼻咽黏膜组织中 SP、NK-1R 蛋白的表达

研究组鼻咽癌组织和对照组正常鼻咽黏膜组

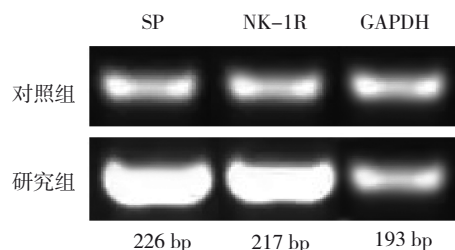


图 1 研究组鼻咽癌组织与对照组正常鼻咽黏膜组织中的 SP、NK-1R mRNA 表达

表 2 两组 SP、NK-1R mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	SP mRNA	NK-1R mRNA
对照组	47	1.86 ± 0.23	1.91 ± 0.24
研究组	83	7.02 ± 0.98	6.13 ± 0.92
t 值		35.492	30.811
P 值		0.000	0.000

组织中 SP、NK-1R 蛋白的表达见图 2。研究组鼻咽癌组织与对照组正常鼻咽黏膜组织中的 SP、NK-1R 蛋白阳性表达率比较,经 χ^2 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),鼻咽癌组织中 SP、NK-1R 蛋白阳性表达率高于正常鼻咽黏膜组织。见表 3。

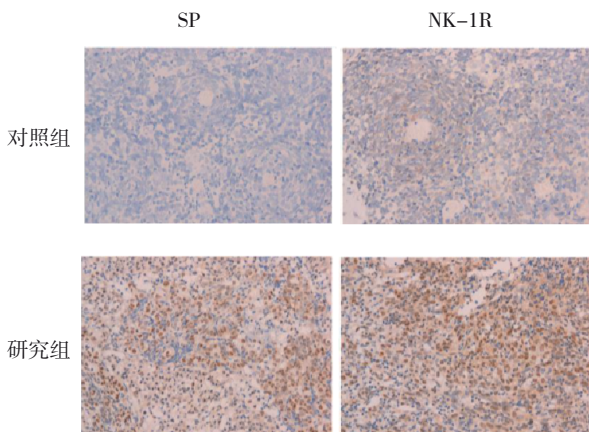


图 2 研究组鼻咽癌组织和对照组正常鼻咽黏膜组织中 SP、NK-1R 蛋白的表达 (IHC × 200)

表 3 鼻咽癌组织和正常鼻咽黏膜组织中 SP、NK-1R 蛋白阳性表达率的比较 例(%)

组别	n	SP 阳性	NK-1R 阳性
对照组	47	4(8.51)	3(6.38)
研究组	83	50(60.24)	46(55.42)
χ^2 值		33.068	30.727
P 值		0.000	0.000

2.3 研究组不同临床病理特征患者鼻咽癌组织中 SP、NK-1R 蛋白阳性表达率的比较

不同性别、年龄、N 分期的研究组患者鼻咽癌组织中 SP、NK-1R 阳性表达率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同 T 分期、M 分期、临床分期的研究组患者鼻咽癌组织中 SP 阳性表达率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);研究组 T₃、T₄ 期患者的鼻咽癌组织中 SP 阳性表达率高于 T₁、T₂ 期患者,研究组 M₁

期患者的鼻咽癌组织中 SP 阳性表达率高于 M₀ 期患者,Ⅲ ~ Ⅳ a 期的研究组患者鼻咽癌组织中 SP 阳性表达率分别高于 I、II 期患者。不同 M 分期、临床分期的研究组患者鼻咽癌组织中 NK-1R 阳性表达率比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);研究组 M₁ 期患者的鼻咽癌组织中 NK-1R 阳性表达率高于 M₀ 期患者,研究组 Ⅲ ~ Ⅳ a 期患者的鼻咽癌组织中 NK-1R 阳性表达率分别高于 I、II 期患者。见表 4。

表 4 研究组不同临床病理特征患者鼻咽癌组织中 SP、NK-1R 蛋白阳性表达率的比较 例(%)

临床病理特征	n	SP 阳性	χ^2 值	P 值	NK-1R 阳性	χ^2 值	P 值
性别							
男	61	36(59.02)	0.144	0.704	33(54.10)	0.163	0.686
女	22	14(63.64)			13(59.09)		
年龄							
≥ 60 岁	43	28(65.12)	0.885	0.347	28(65.12)	3.394	0.065
< 60 岁	40	22(55.00)			18(45.00)		
T 分期							
T ₁ 、T ₂	48	23(47.92)	7.219	0.007	30(62.50)	2.308	0.129
T ₃ 、T ₄	35	27(77.14)			16(45.71)		
N 分期							
N ₀ 、N ₁	30	14(46.67)	3.614	0.057	14(46.67)	1.458	0.227
N ₂ 、N ₃	53	36(67.92)			32(60.38)		
M 分期							
M ₀	66	35(53.03)	6.995	0.008	32(48.48)	6.276	0.012
M ₁	17	15(88.24)			14(82.35)		
临床分期							
I、II	10	3(30.00)	4.341	0.037	2(20.00)	5.774	0.016
Ⅲ~Ⅳ a	73	47(64.38)			44(60.27)		

2.4 影响鼻咽癌患者治疗后复发或转移的因素

83 例鼻咽癌患者截至随访结束时失访 8 例 (7 例为 SP 蛋白阳性表达,1 例为 SP 阴性表达;8 例均为 NK-1R 蛋白阳性表达)。75 例鼻咽癌患者中 10 例 (13.33%) 出现复发或转移。

单因素分析显示,T 分期、M 分期、临床分期、SP 阳性、NK-1R 阳性是影响鼻咽癌患者治疗后复发或转移的因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

以鼻咽癌患者治疗后复发或转移为因变量 (未复发或转移 = 0, 复发或转移 = 1), 以 T 分期(T₁、

$T_2=0, T_3, T_4=1$)、M 分期 ($M_0=0, M_1=1$)、临床分期 (I、II=0, III ~ IVa=1)、SP 阳性 (SP 阴性=0, SP 阳性=1)、NK-1R 阳性 (NK-1R 阴性=0, NK-1R 阳性=1) 为自变量, 纳入多因素 Cox 比例风险模型, $\alpha_{\lambda}=0.05$ 、 $\alpha_{\text{出}}=0.10$, 结果显示: M 分期 [$\hat{R}R=4.958$ (95% CI:

2.040, 12.050)]、临床分期 [$\hat{R}R=6.593$ (95% CI: 2.713, 16.023)]、SP 阳性 [$\hat{R}R=4.063$ (95% CI: 1.672, 9.875)]、NK-1R 阳性 [$\hat{R}R=4.047$ (95% CI: 1.665, 9.836)] 是影响鼻咽癌患者治疗后复发或转移的独立危险因素 ($P<0.05$)。见表 6。

表 5 影响鼻咽癌患者治疗后复发或转移的单因素分析

因素	P 值	$\hat{R}R$	95% CI	
			下限	上限
性别	0.213	0.713	0.311	2.925
年龄	0.352	0.511	0.221	1.998
合并基础疾病	0.362	0.504	0.203	1.887
吸烟史	0.374	0.481	0.180	1.783
饮酒史	0.342	0.522	0.297	2.145
肿瘤大小	0.368	0.501	0.198	1.989
T 分期	0.000	5.817	2.143	15.790
N 分期	0.479	0.291	0.102	1.783
M 分期	0.000	4.598	1.765	11.792
临床分期	0.000	6.697	3.849	18.671
化疗	0.074	1.131	0.671	3.878
放疗	0.071	1.214	0.825	4.939
手术	0.403	0.485	0.182	1.895
SP 阳性	0.000	4.187	1.528	10.095
NK-1R 阳性	0.000	4.021	1.405	9.172

表 6 影响鼻咽癌患者治疗后复发或转移的 Cox 多因素分析

因素	b	S_b	Wald χ^2	P 值	$\hat{R}R$	95% CI	
						下限	上限
M 分期	1.601	0.328	23.825	0.000	4.958	2.040	12.050
临床分期	1.886	0.405	21.686	0.000	6.593	2.713	16.023
SP 阳性	1.402	0.371	14.281	0.000	4.063	1.672	9.875
NK-1R 阳性	1.398	0.426	10.769	0.000	4.047	1.665	9.836

2.5 研究组患者鼻咽癌组织中 SP、NK-1R 蛋白表达与治疗复发转移的关系

随访 3 年, 43 例 SP 阳性表达患者无病生存 34 例, 生存率为 80.64%; 32 例 SP 阴性表达患者无病生存 31 例, 生存率为 96.87%; SP 阴性表达与阳性表达患者的生存率比较, 经 Log rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=4.453, P=0.035$), SP 阴性表达患者的生存率高于阳性表达患者。见图 3。

随访 3 年, 38 例 NK-1R 阳性表达患者无病生存 29 例, 生存率为 78.21%; 37 例 NK-1R 阴性表达患者无病生存 36 例, 生存率为 97.32%; NK-1R 阳性表达患者与阴性表达患者的生存率比较, 经 Log rank χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($\chi^2=6.451, P=0.011$), NK-1R 阴性表达患者的生存率高于阳性表达患者。见图 4。

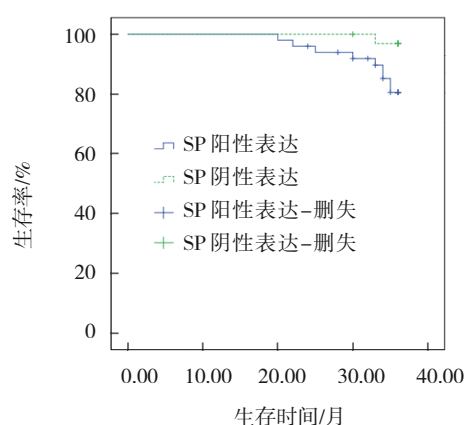


图3 鼻咽癌组织中SP阴性、阳性表达患者的生存曲线图

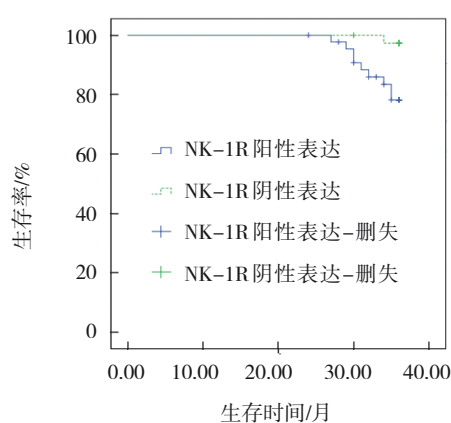


图4 鼻咽癌组织中NK-1R阴性、阳性表达患者的生存曲线图

3 讨论

鼻咽癌属于头颈部恶性肿瘤之一，其发生可能与爱泼斯坦-巴尔病毒感染、遗传、生活环境等多种因素相关^[12]。目前国内外已有报道指出SP、NK-1R在乳腺癌^[7]、甲状腺癌^[8]等多种癌症中异常高表达。但是目前关于鼻咽癌组织中SP、NK-1R表达特征尚缺乏报道，鼻咽癌组织中SP、NK-1R的表达与患者临床病理特征及预后的关系仍缺乏数据支持。

本研究显示鼻咽癌组织中SP、NK-1R mRNA相对表达量均高于正常鼻咽黏膜组织，鼻咽癌组织中SP、NK-1R蛋白阳性表达率均高于正常鼻咽黏膜组织，说明SP、NK-1R在鼻咽癌患者癌组织中异常高表达。M₀期、Ⅲ~Ⅳa期的鼻咽癌患者癌组织中SP、NK-1蛋白阳性表达率分别高于M₀期、Ⅰ、Ⅱ期者，T₃、T₄期的鼻咽癌患者癌组织中SP阳性表达率高于T₁、T₂期者，提示SP、NK-1R不

仅与鼻咽癌发生有关，且与鼻咽癌患者病情相关的病理特征也有关，SP、NK-1R可能与鼻咽癌患者预后关系密切。Cox回归分析显示M分期、临床分期、SP阳性、NK-1R阳性是影响鼻咽癌患者治疗后复发或转移的危险因素，说明并印证鼻咽癌患者癌组织中SP、NK-1R的表达是影响鼻咽癌患者预后的因素。SP作为一种速激肽，可与其受体NK-1R互相作用发挥多途径生物学功效，SP与NK-1R系统能够偶联激活磷脂酶C及腺苷酸环化酶，合成肌醇三磷酸、二酰甘油、环腺苷酸，参与离子通道活性，传导信号至丝裂原活化蛋白激酶，蛋白激酶激活细胞外的细胞外调节蛋白激酶1/2，进而促进恶性肿瘤细胞有丝分裂、合成DNA，促进鼻咽癌细胞增殖、分化、侵袭和转移。GONZÁLEZ-MOLES等^[13]研究指出SP、NK-1R系统可启动、激活恶性肿瘤发生、发展等生理病理过程的信号通路。SINGH等^[14]研究显示SP与NK-1R系统可促使抗凋亡因子Akt信号激活，从而抑制Fas配体等凋亡因子对肿瘤细胞的影响。张渝等^[15]研究指出SP可诱导鼻咽癌HNE1细胞增殖、侵袭。

本研究显示，SP阴性表达的鼻咽癌患者的生存率高于SP阳性表达者，NK-1R阴性表达的鼻咽癌患者的生存率也高于NK-1R阳性表达者，再次印证鼻咽癌患者癌组织SP及NK-1R表达与其预后有关。既往研究也指出SP及NK-1R在其他恶性肿瘤中的相似作用，JAVID等^[16]报道SP、NK-1R阳性表达的食管鳞状细胞癌患者的生存期明显短于SP、NK-1R阴性表达者；AFSHARI等^[17]研究显示SP、NK-1R阳性表达的结直肠癌患者预后不良的风险更高；周云丽等^[18]研究指出SP、NK-1R表达上调与乳腺癌患者癌细胞浸润、转移呈正相关，与乳腺癌患者预后不良关系紧密。

综上所述，鼻咽癌患者癌组织中SP、NK-1R表达与临床病理特征及预后有关，SP、NK-1R阳性表达患者治疗后复发转移风险高。本研究样本量较小，随访时间有限，后期将针对不足之处开展多中心、大样本量研究，并延长随访时间进一步佐证本研究结论，并着重分析SP、NK-1R通路对鼻咽癌细胞增殖、分化、迁移的影响，更深入了解SP、NK-1R在鼻咽癌中的作用机制。

参 考 文 献 :

- [1] WONG K C W, HUI E P, LO K W, et al. Nasopharyngeal carcinoma: an evolving paradigm[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2021, 18(11): 679-695.
- [2] VASUDEVAN H N, YOM S S. Nasopharyngeal carcinoma and its association with Epstein-Barr virus[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021, 35(5): 963-971.
- [3] ZHU Q W, ZHANG Q C, GU M, et al. *MIR106A-5p* upregulation suppresses autophagy and accelerates malignant phenotype in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Autophagy*, 2021, 17(7): 1667-1683.
- [4] NG W T, TSANG R K Y, BEITLER J J, et al. Contemporary management of the neck in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*, 2021, 43(6): 1949-1963.
- [5] RODRIGUEZ E, PEI G S, KIM S T, et al. Substance P antagonism as a novel therapeutic option to enhance efficacy of cisplatin in triple negative breast cancer and protect PC12 cells against cisplatin-induced oxidative stress and apoptosis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(15): 3871.
- [6] SHARUN K, JAMBAGI K, ARYA M, et al. Clinical applications of substance P (neurokinin-1 receptor) antagonist in canine medicine[J]. *Arch Razi Inst*, 2021, 76(5): 1175-1182.
- [7] EBRAHIMI S, JAVID H, ALAEI A, et al. New insight into the role of substance P/neurokinin-1 receptor system in breast cancer progression and its crosstalk with microRNAs[J]. *Clin Genet*, 2020, 98(4): 322-330.
- [8] ISORNA I, ESTEBAN F, SOLANELLAS J, et al. The substance P and neurokinin-1 receptor system in human thyroid cancer: an immunohistochemical study[J]. *Eur J Histochem*, 2020, 64(2): 3117.
- [9] KOLORZ J, DEMIR S, GOTTSCHLICH A, et al. The neurokinin-1 receptor is a target in pediatric rhabdoid tumors[J]. *Curr Oncol*, 2021, 29(1): 94-110.
- [10] MESÍA R, PASTOR M, GRAU J J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of nasopharyngeal carcinoma 2013[J]. *Clin Transl Oncol*, 2013, 15(12): 1025-1029.
- [11] 中国抗癌协会鼻咽癌专业委员会, 李金高, 陈晓钟, 等. 鼻咽癌复发、转移诊断专家共识[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(1): 7-15.
- [12] WANG F H, WEI X L, FENG J F, et al. Efficacy, safety, and correlative biomarkers of toripalimab in previously treated recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a phase II clinical trial (POLARIS-02) [J]. *J Clin Oncol*, 2021, 39(7): 704-712.
- [13] GONZÁLEZ-MOLES M Á, RAMOS-GARCÍA P, ESTEBAN F. Significance of the overexpression of substance P and its receptor NK-1R in head and neck carcinogenesis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(6): 1349.
- [14] SINGH S, KUMARAVEL S, DHOLE S, et al. Neuropeptide substance P enhances inflammation-mediated tumor signaling pathways and migration and proliferation of head and neck cancers[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2021, 12(Suppl 1): 93-102.
- [15] 张渝, 杨玉成, 杨昆, 等. P物质及其受体NK-1R在鼻咽癌组织中的表达及意义[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(14): 1392-1397.
- [16] JAVID H, ASADI J, ZAHEDI AVVAL F, et al. The role of substance P/neurokinin 1 receptor in the pathogenesis of esophageal squamous cell carcinoma through constitutively active PI3K/Akt/NF- κ B signal transduction pathways[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(3): 2253-2263.
- [17] AFSHARI A R, MOTAMED-SANAYE A, SABRI H, et al. Neurokinin-1 receptor (NK-1R) antagonists: potential targets in the treatment of glioblastoma multiforme[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(24): 4877-4892.
- [18] 周云丽, 付正, 李金萍, 等. P物质及其受体在乳腺癌中的表达和临床意义[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2014, 34(11): 874-880.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 邓力强, 罗德保. 鼻咽癌组织中 SP、NK-1R 表达与临床病理特征及预后的关系[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(23): 73-79.

Cite this article as: DENG D Q, LUO D B. Relationship of expression of SP and NK-1R in nasopharyngeal carcinoma with clinicopathological factors and prognosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(23): 73-79.