

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.006

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.006>

长链非编码 RNA IGFBP4-1 在鼻咽癌中的表达及临床意义

张余良¹, 邓国庆¹, 刘术舟¹, 周安燕²

[1. 海南省人民医院(海南医学院附属海南医院)耳鼻咽喉头颈外科, 海口 570311;

2. 海南省人民医院(海南医学院附属海南医院)呼吸与危重症医学科, 海口 570311]

[摘要] 目的: 探讨鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)患者癌组织中长链非编码RNA IGFBP4-1(LncRNA IGFBP4-1)的表达及临床意义。方法: 选取2014年1月至2014年12月海南省人民医院(海南医学院附属海南医院)耳鼻喉科收治的NPC患者88例为研究组, 同期慢性鼻咽炎患者66例为对照组。采用实时定量PCR(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测两组鼻咽部组织中LncRNA IGFBP4-1表达水平, 分析LncRNA IGFBP4-1表达水平与临床病理参数的关系; 采用Kaplan-Meier生存曲线及Log-rank分析和比较LncRNA IGFBP4-1高、低表达组患者总生存率差异; 采用Cox风险比例模型分析影响预后的因素。结果: 研究组癌组织中LncRNA IGFBP4-1表达水平高于对照组(6.24 ± 1.09 vs 1.23 ± 0.35 , $P < 0.001$)。NPC患者癌组织中LncRNA IGFBP4-1表达水平与性别和年龄无关($P > 0.05$), 与临床分期、T分级、N分级、远处转移、淋巴结转移、复发及EBV DNA相关($P < 0.05$)。当截断值为4.12时, LncRNA IGFBP4-1区分诊断NPC的曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.893 (95%CI: 0.763~0.911, $P < 0.001$), 敏感度81.3%, 特异度71.4%。LncRNA IGFBP4-1高表达组5年总生存率低于LncRNA IGFBP4-1低表达组(42.26% vs 57.33%, $P < 0.05$)。多因素分析示, 淋巴结转移、临床分期、T分级、LncRNA IGFBP4-1高表达及EBV DNA是影响患者总生存率的独立危险因素。结论: LncRNA IGFBP4-1可很好区分NPC和慢性鼻咽炎患者, LncRNA IGFBP4-1高表达是NPC患者预后不良的分子标志物。

[关键词] 长链非编码RNA IGFBP4-1; 鼻咽癌; 表达; 临床意义

Expression of LncRNA IGFBP4-1 in nasopharyngeal carcinoma and its clinical significance

ZHANG Yuliang¹, DENG Guoqing¹, LIU Shuzhou¹, ZHOU Anyan²

[1. Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, Hainan Provincial People's Hospital (Affiliated Hainan Hospital of Hainan Medical University), Haikou 570311; 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Hainan Provincial People's Hospital (Affiliated Hainan Hospital of Hainan Medical University), Haikou 570311, China]

Abstract **Objective:** To analyze the expression level and clinical significance of LncRNA IGFBP4-1 in tumor tissues

收稿日期 (Date of reception): 2020-10-28

通信作者 (Corresponding author): 周安燕, Email: anni248@163.com

基金项目 (Foundation item): 海南省自然科学基金青年基金 (818QN311)。This work was supported by the Youth Fund Project of Natural Science Foundation of Hainan Province, China (818QN311).

of patients with nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods:** A total of 88 patients with NPC treated in our hospital from January 2014 to December 2014 were selected as the study group; 66 patients in the same period with chronic nasopharyngitis were selected as the control group. The expression level of LncRNA IGFBP4-1 in nasopharynx tissues of the two groups was detected by quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). The relationship between LncRNA IGFBP4-1 expression level and clinicopathological parameters was analyzed. Kaplan-Meier survival curve and Log-rank were used to analyze and compare the overall survival rate of patients with high and low expression of LncRNA IGFBP4-1. Cox risk ratio model was used to analyze the univariate and multivariate prognostic factors. **Results:** The expression of LncRNA IGFBP4-1 in the study group was higher than that in the control group (6.24 ± 1.09 vs 1.23 ± 0.35 , $P < 0.001$). The expression of LncRNA IGFBP4-1 was not correlated with gender and age ($P > 0.05$), but correlated with clinical stage, T grade, N grade, distant metastasis, lymph node metastasis, recurrence and EBV DNA ($P < 0.05$). When the cut-off value was 4.12, the area under the curve (AUC) of LncRNA IGFBP4-1 was 0.893 (95%CI: 0.763–0.911, $P < 0.001$), the sensitivity and specificity were 81.3% and 71.4%, respectively. The 5-year overall survival rate of patients with high LncRNA IGFBP4-1 expression was lower than that of patients with low LncRNA IGFBP4-1 expression (42.26% vs 57.33%, $P < 0.05$). Multivariate analysis showed that lymph node metastasis, clinical stage, T grade and high expression of LncRNA IGFBP4-1 and EBV DNA were independent risk factors affecting the overall survival rate of patients. **Conclusion:** LncRNA IGFBP4-1 can distinguish well NPC patients from patients with chronic nasopharyngitis. High expression of LncRNA IGFBP4-1 is a molecular marker of poor prognosis in NPC patients.

Keywords long non-coding RNA IGFBP4-1; nasopharyngeal carcinoma; expression; clinical significance

在我国, 南方鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)发病率高于北方地区, 因其起病隐匿, 早期临床症状缺乏特异性, 诊断时肿瘤细胞常发生局部浸润或淋巴结转移^[1]。早期NPC患者预后较佳, 放化疗的进步使得部分患者5年生存率可达90.0%, 中晚期NPC患者预后欠佳, 主要原因是肿瘤细胞的远处转移和复发^[2]。NPC发病机制尚未完全明确, 目前认为是遗传和环境因素相互作用的结果, 而EB感染也被认为是其中一个重要因素^[3]。鉴定与NPC诊断、治疗和预后密切相关的分子标志物对提高NPC诊治水平具有重要的意义。

长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNA)是一类长度约为200 nt的RNA分子, 其不具有编码蛋白质的功能, 在肿瘤生物学功能的调节上扮演重要角色^[4]。目前已经证实NPC发生和进展过程中有多种lncRNA分子表达异常, 调控NPC的进展^[5]。胰岛素样生长因子结合蛋白4-1(insulin-like growth factor binding protein 4-1, IGFBP4-1)是在IGFBP4基因上游区域的一个lncRNA分子。IGFBP是一种多功能的细胞增殖调节因子, 通过与胰岛素样生长因子受体竞争与胰岛素样生长因子结合并调节生物学功能, 在肿瘤代谢过程中起重要作用^[6]。LncRNA IGFBP4-1是IGFBP家族的核心成员, 它可通过抑制IGF诱导的细胞生长从

而调节肿瘤的代谢过程来介导其功能^[7]。LncRNA IGFBP4-1在非小细胞肺癌中表达水平增加, 其可调节体外非小细胞肺癌代谢并参与非小细胞肺癌的进展^[8]。尽管如此, LncRNA IGFBP4-1在NPC组织中的表达及临床意义尚无报道。本研究通过实时定量PCR(quantitative reverse transcription polymerase chain reaction, qRT-PCR)检测NPC患者癌组织中LncRNA IGFBP4-1的表达, 并探讨其临床意义。

1 对象与方法

1.1 对象

选取2014年1月至2014年12月海南省人民医院(海南医学院附属海南医院)耳鼻喉科收治的经病理组织学确诊的NPC患者88例为研究组, 其中男55例, 女33例, 年龄34~79(47.62 ± 12.63)岁, 按TNM分期(第七版)^[9]重新分期, 治疗方案均按照NCCN指南标准执行。纳入标准: 1) NPC经病理学诊断证实, 卡氏评分(Karnofsky, KPS) > 70 ; 2) 患者均首次诊断为NPC, 纳入研究前未接受任何放化疗和生物治疗; 3) 患者心、肝和肾不存在严重的功能障碍, 且能耐受放化疗和支持治疗; 4) 患者对放化疗的依从性良好; 5) 患者存在完整

的病历和随访资料。排除标准: 1)除NPC外患者存在其他部位的肿瘤; 2)患者的临床病历资料不完整或随访失访者。选取同期在海南省人民医院(海南医学院附属海南医院)耳鼻喉科确诊为慢性鼻咽炎的患者66例为对照组, 其中男40例, 女26例, 年龄32~57(44.28±11.85)岁。研究组与对照组在性别、年龄等一般资料的差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。本研究经海南省人民医院(海南医学院附属海南医院)医学伦理委员会审核批准, 患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 组织样本采集

采集所有研究对象的鼻咽部病理标本组织, 放置于 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 冰箱中保存待测。

1.2.2 组织中 lncRNA IGFBP4-1 表达水平检测

采用qRT-PCR法检测病理组织中lncRNA IGFBP4-1表达水平。简要步骤如下: 采用TRIzol试剂盒(美国Thermo Fisher Scientific公司)一步法提取病理组织标本中的总RNA, 采用反转录试剂盒(美国Applied Biosystems公司)行反转录合成cDNA, 经qRT-PCR检测组织样本中lncRNA IGFBP4-1表达水平。所有操作过程严格遵循qRT-PCR试剂盒(美国Applied Biosystems公司)说明书进行, β -actin为内参基因。反应体系如下: SYBR Select Master Mix(2 \times)5 μL , cDNA 1 μL , 正向引物0.4 μL , 反向引物0.4 μL , ddH₂O 3.2 μL , 共10 μL 。反应条件: 预热变性95 $^{\circ}\text{C}$ 3 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s, 退火延伸60 $^{\circ}\text{C}$ 60 s, 共40个循环。引物序列由广州锐博生物公司合成, 引物序列如下: 正向引物5'-ACACGGCGTTCTTGAGTTT-3'; 反向引物5'-AGTATGAGGAGTCGCAGTCG-3'。 β -actin为内参, 序列如下: 正向引物5'-GTCAACGGATTTGGTCTGTATT-3'; 反向引物5'-AGTCTTCTGGGTGGCAGTGAT-3'。采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算lncRNA IGFBP4-1相对表达量。

1.3 患者分组及随访

以NPC患者肿瘤组织中lncRNA IGFBP4-1表达水平的中位值为界, 将88例NPC患者分为lncRNA IGFBP4-1高表达组($n=51$)与低表达组($n=37$)。通过电话或门诊方式进行随访, 放疗结束后3~6个月随访1次, 随访内容包括患者复发及死亡情况, 随访截止点为死亡时间或截至2020年8月。在随访期间, 患者共有59例生存, 29例死亡, 总生存率为

67.0%。

1.4 统计学处理

使用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计数资料以例(%)表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 两组间的比较采用 t 检验。采用Kaplan-Meier曲线对NPC患者行生存分析, Log-rank检验比较生存差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 lncRNA IGFBP4-1 在癌及慢性鼻咽组织中的表达

在研究组癌组织中, lncRNA IGFBP4-1相对表达量为 6.24 ± 1.09 ; 在对照组慢性鼻咽组织中, lncRNA IGFBP4-1相对表达量为 1.23 ± 0.35 , 差异有统计学意义($t=6.387$, $P<0.001$)。在研究组癌组织中, lncRNA IGFBP4-1相对表达量高于对照组慢性鼻咽组织。

2.2 NPC 患者癌组织 lncRNA IGFBP4-1 的表达与临床因素的关系

在NPC患者癌组织中, lncRNA IGFBP4-1的表达与年龄及性别不相关($P>0.05$), 但与复发($P=0.033$)、远处转移($P=0.021$)、N分级($P=0.035$)、TNM分期($P=0.020$)、淋巴结转移($P=0.027$)、T分级($P=0.028$)及EBV DNA($P=0.002$)相关($P<0.05$, 表1)。

2.3 NPC 癌组织中 lncRNA IGFBP4-1 表达水平对 NPC 的筛选价值

ROC曲线分析示: 当截断值为4.12时, lncRNA IGFBP4-1表达水平可很好地区分慢性鼻咽炎和NPC组织, 曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.893(95%CI: 0.763~0.911, $P<0.001$), 敏感性为81.3%, 特异性为71.4%(图1)。

2.4 NPC 癌组织中 lncRNA IGFBP4-1 表达水平与总生存率间的关系

Kaplan-Meier生存曲线示: lncRNA IGFBP4-1高表达组5年总生存率为42.26%, 中位生存期为42.4个月; lncRNA IGFBP4-1低表达组5年总生存率为57.33%, 中位生存期为59.3个月。lncRNA IGFBP4-1高表达组5年生存率低于lncRNA

IGFBP4-1低表达组, 差异有统计学意义($P < 0.05$, 图2)。

2.5 影响 NPC 总生存率的单因素和多因素分析

单因素分析示: 影响NPC总生存率的危险

因素有复发、淋巴结转移、TNM分期、T分期、lncRNA IGFBP4-1高表达及EBV DNA(均 $P < 0.05$); 多因素分析示淋巴结转移、TNM分期、复发、lncRNA IGFBP4-1高表达及EBV DNA是影响患者总生存率的独立危险因素(表2)。

表1 NPC癌组织中LncRNA IGFBP4-1表达与临床因素的关系

Table 1 Relationship between LncRNA IGFBP4-1 expression in NPC tissue and clinical factors

参数	<i>n</i>	LncRNA IGFBP4-1表达	χ^2	<i>P</i>
性别			3.43	0.617
女	33	6.04 ± 1.43		
男	55	5.32 ± 1.79		
年龄/岁			4.27	0.080
≤45	41	6.23 ± 0.89		
>45	47	6.78 ± 0.77		
TNM分期			12.34	0.020
I+II	36	4.32 ± 1.09		
III+IV	52	8.21 ± 1.23		
T分级			13.45	0.028
T1+T2	32	3.84 ± 1.07		
T3+T4	56	8.23 ± 1.43		
N分级			10.23	0.035
N0+N1	22	3.47 ± 1.01		
N2+N3	66	6.24 ± 1.42		
远处转移			12.86	0.021
M0	77	3.24 ± 1.08		
M1	11	8.38 ± 1.81		
淋巴结转移			11.34	0.027
有	61	7.65 ± 1.34		
无	27	4.24 ± 1.22		
复发			9.56	0.033
有	23	6.24 ± 1.63		
无	65	4.78 ± 1.74		
EBV DNA/(copy·mL ⁻¹)			17.46	0.002
≥1 500	50	9.35 ± 0.96		
<1 500	38	3.25 ± 0.58		

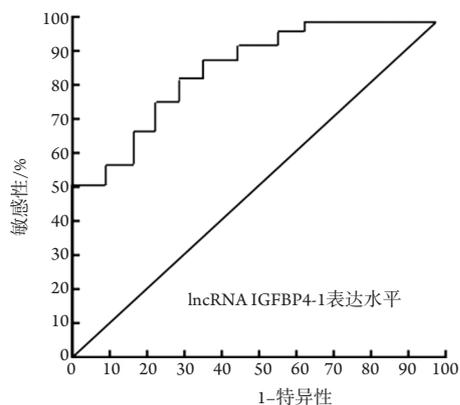


图1 NPC癌组织中LncRNA IGFBP4-1表达水平对NPC的筛选价值

Figure 1 Value of LncRNA IGFBP4-1 expression in NPC tissue for screening NPC

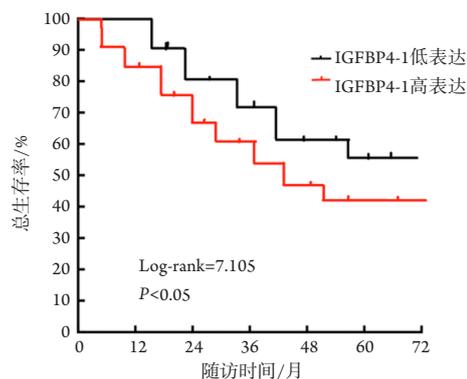


图2 LncRNA IGFBP4-1高表达组与低表达组生存曲线比较

Figure 2 Comparison of survival curves of the LncRNA IGFBP4-1 high- and low-expression groups

表2 影响NPC预后的单因素和多因素分析

Table 2 Univariate and multivariate analysis of prognostic factors of NPC

参数	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P	HR (95%CI)	P
年龄(>45 vs ≤45岁)	1.525 (0.865~2.689)	0.145		
性别(男vs女)	1.596 (0.811~3.141)	0.176		
复发(有vs无)	5.310 (2.999~9.399)	<0.001	5.399 (3.029~9.624)	<0.001
TNM分期(III+IV vs I+II)	4.227 (1.313~13.603)	0.016	3.258 (0.877~12.109)	0.038
T分期(T3+T4 vs T1+T2)	2.319 (1.156~4.652)	0.018	1.178 (0.533~2.605)	0.685
N分期(N2+N3 vs N1+N0)	5.838 (1.414~24.095)	0.075		
M分期(M1 vs M0)	2.613 (0.804~8.493)	0.110		
淋巴结转移(有vs无)	5.310 (2.999~9.399)	<0.001	5.399 (3.029~9.624)	<0.001
LncRNA IGFBP4-1 (高vs低)	3.331 (1.185~8.593)	<0.001	2.300 (2.164~7.547)	<0.001
EBV DNA (≥1 500 vs <1 500 copy·mL ⁻¹)	1.648 (1.065~5.287)	0.027	2.065 (1.387~4.829)	0.039

3 讨论

NPC治疗首选放疗,对于早期和局部的NPC患者可达到良好的治疗效果,但NPC肿瘤仍具有高复发率且预后较差^[10]。研究^[11]显示:多种lncRNA在NPC的进展、侵袭和转移中发挥关键作用,其可在分子水平调控NPC发展、放疗敏感性和化疗的耐药性,被认为是潜在的分子生物标志物。

LncRNA是癌症发生、进展和转移的重要调控因子,其主要调控方式是通过影响关键基因

的转录及表观遗传学参与癌症进展过程^[4]。研究^[12-13]显示:lncRNA被认为是肿瘤(包括NPC)诊断、治疗和预后评价的重要分子标志物。LncRNA IGFBP4-1是最新鉴定的lncRNA分子,其位于IGFBP4基因上游,可参与癌细胞的代谢过程^[14]。在NPC中,NPC患者血清中lncRNA IGFBP4-1和IGF-1比值是预测NPC患者预后的分子标志物^[15]。在非小细胞肺癌中^[16],癌组织中lncRNA IGFBP4-1表达水平较癌旁组织增高,是非小细胞肺癌患者不良预后的分子标志物。

本研究发现:与慢性鼻咽炎患者相比,NPC

癌组织中lncRNA IGFBP4-1表达水平明显升高,提示lncRNA IGFBP4-1在NPC患者癌组织中表达上调,进一步分析可见,NPC患者癌组织中lncRNA IGFBP4-1表达水平与患者性别和年龄无关,而与TNM分期、T分期、N分期、远处转移、淋巴结转移、复发及EBV DNA密切相关,提示lncRNA IGFBP4-1参与NPC患者进展,这与Yang等^[8]的结果一致。他们发现lncRNA IGFBP4-1在非小细胞肺癌组织中高表达,且与患者TNM分期和远处转移相关,其体外培养的肺癌细胞系也显示lncRNA IGFBP4-1表达水平增加,其可能通过影响肺癌细胞系的能量代谢而参与癌症的进展。

本研究发现lncRNA IGFBP4-1表达水平可将NPC患者从慢性鼻咽炎患者中筛选出来,AUC为0.893,敏感性为81.3%,特异性为71.4%,提示NPC患者癌组织中lncRNA IGFBP4-1表达水平可很好地区分慢性鼻咽炎和NPC组织。lncRNA IGFBP4-1高表达组患者5年总生存率低于lncRNA IGFBP4-1低表达组,进一步Cox比例风险模型显示lncRNA IGFBP4-1高表达是NPC患者预后不良的独立危险因素,上述结果均提示lncRNA IGFBP4-1可作为NPC患者诊断和预后评估的分子标志物。在非小细胞肺癌中,lncRNA IGFBP4-1可参与癌细胞的能量代谢,其可能为非小细胞肺癌不良预后及其潜在的治疗靶点^[17]。此外,已鉴定的多种lncRNA分子参与NPC患者的诊断和预后的评价,同时检测NPC患者血清中lncRNA MALAT1和lncRNA AFAP1-AS1分子可有效诊断NPC^[18];lncRNA AATBC是NPC患者不良预后的分子标志物^[19]。

患者预后不良的因素包括lncRNA IGFBP4-1高表达、TNM分期、淋巴结转移、复发及EBV DNA等因素,临床上对有此类危险因素的患者,应给予多加关注,密切随访,提前干预,以提高患者生活质量,改善生存率。

综上,NPC癌组织中lncRNA IGFBP4-1上调表达,与NPC恶性病理特征相关,其可很好区分NPC和慢性鼻咽炎患者,lncRNA IGFBP4-1高表达者预后较差,lncRNA IGFBP4-1高表达是NPC患者预后不良的分子标志物。

参考文献

- Wei KR, Zheng RS, Zhang SW, et al. Nasopharyngeal carcinoma incidence and mortality in China, 2013[J]. *Chin J Cancer*, 2017, 36(1): 90-100.
- Ou G, Xing S, Li J, et al. Circulating tumor cells: a valuable marker of poor prognosis for advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Med*, 2019, 25(1): 50.
- Zhao L, Fong AH, Liu N, et al. Molecular subtyping of nasopharyngeal carcinoma (NPC) and a microRNA-based prognostic model for distant metastasis[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1): 16-23.
- He R, Hu Z, Wang Q, et al. The role of long non-coding RNAs in nasopharyngeal carcinoma: as systemic review[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(9): 16075-16083.
- Qian W, Ren Z, Lu X. Knockdown of long non-coding RNA TUG1 suppresses nasopharyngeal carcinoma progression by inhibiting epithelial-mesenchymal transition (EMT) via the promotion of miR-384[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 509(1): 56-63.
- Brahmkhatra VP, Prasanna C, Atreya HS. Insulin-like growth factor system in cancer: novel targeted therapies[J]. *BioMed Res Int*, 2015, 2015: 538019.
- Smith YE, Toomey S, Napoletano S, et al. Recombinant PAPP-A resistant insulin-like growth factor binding protein 4 (dBP4) inhibits angiogenesis and metastasis in a murine model of breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 1016-1020.
- Yang B, Zhang L, Cao Y, et al. Overexpression of lncRNA IGFBP4-1 reprograms energy metabolism to promote lung cancer progression[J]. *Mol Cancer*, 2017, 16(1): 154-160.
- Huang SH, O'Sullivan B. Overview of the 8th edition TNM classification for head and neck cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(7): 40.
- Lee AW, Ng WT, Chan JY, et al. Management of locally recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 79: 101890.
- Yang W. Preclinical advances in nasopharyngeal carcinoma treatment[J]. *Cell Cycle*, 2017, 16(11): 1015-1016.
- Guo H, Huang S, Li S, et al. Prognostic significance of the long noncoding RNAs in nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 1763-1779.
- Zhu J, Chen S, Yang B, et al. Molecular mechanisms of lncRNAs in regulating cancer cell radiosensitivity[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(8): 32-37.
- Liu H, Luo J, Luan S, et al. Long non-coding RNAs involved in cancer metabolic reprogramming[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3): 495-504.
- Feng X, Lin J, Xing S, et al. Higher IGFBP-1 to IGF-1 serum ratio predicts unfavourable survival in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 90-100.
- Xiao Y, Zhu S, Yin W, et al. IGFBP 4 expression is adversely associated with lung cancer prognosis[J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(6): 6876-6880.
- Datta S, Yang B, Lu J. The ability of long non-coding RNA IGFBP4-1 to modulate cellular metabolism is a potential breakthrough in lung cancer

- therapy[J]. J Cancer Treatment Diagn, 2018, 2(1): 48-57.
18. He B, Zeng J, Chao W, et al. Serum long non-coding RNAs MALAT1, AFAP1-AS1 and AL359062 as diagnostic and prognostic biomarkers for nasopharyngeal carcinoma[J]. Oncotarget, 2017, 8(25): 41166-41177.
19. Tang T, Yang L, Cao Y, et al. LncRNA AATBC regulates Pinin to promote metastasis in nasopharyngeal carcinoma[J]. Mol Oncol, 2020, 14(9): 2251-2270.

本文引用: 张余良, 邓国庆, 刘术舟, 周安燕. 长链非编码RNA IGFBP4-1在鼻咽癌中的表达及临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2022, 42(1): 39-45. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.006

Cite this article as: ZHANG Yuliang, DENG Guoqing, LIU Shuzhou, ZHOU Anyan. Expression of LncRNA IGFBP4-1 in nasopharyngeal carcinoma and its clinical significance[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2022, 42(1): 39-45. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.01.006