

应的消退。由于未检测生成 LXA4 的前体脂肪酸和其他促炎症消退介质的变化,因此有待于进一步分析 CPB 对促炎症消退系统的影响。

参考文献

- 1 Sugita J, Fujii K. Systemic inflammatory stress response during cardiac surgery[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(3):457-459
- 2 Chiang N, Serhan CN. Structural elucidation and physiologic functions of specialized pro-resolving mediators and their receptors[J]. *Mol Aspects Med*, 2017, 58: 114-129
- 3 欧唯为,肖继,陈泉,等. 特异性促炎症消退介质在炎症调控中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2016, 36(11):1873-1877
- 4 Chandrasekharan JA, SharmaWalia N. Lipoxins: nature's way to resolve inflammation[J]. *J Inflamm Res*, 2015, 30(8):181-92
- 5 Ogiso K, Koriyama N, Obo T, *et al.* Performance of a 2-step insulin infusion protocol with adjustment of insulin doses for Asians in the medical intensive care unit following cardiothoracic surgery[J]. *Diabetol Int*, 2018, 10(1): 12-23
- 6 Bronicki RA, Hall M. Cardiopulmonary bypass-induced inflammatory response: pathophysiology and treatment[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2016, 17(Suppl 1):S272-S278
- 7 Giacinto O, Satriano U, Nenna A, *et al.* Inflammatory response and endothelial dysfunction following cardiopulmonary bypass: pathophysiology and pharmacological targets[J]. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*, 2019, 13(2):158-173
- 8 李巍巍,张加强,孟凡民. 婴幼儿体外循环手术围术期血浆炎症因子动态变化及相互关系[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2017, 31(6):577-579
- 9 Evora PR, Bonura C, ArcSncio L, *et al.* Key points for curbing cardiopulmonary bypass inflammation[J]. *Acta Cir Bras*, 2016, 31(1): 45-52
- 10 吴媛,王小闯,王利,等. 基于单中心的早期 CRRT 治疗在严重腹腔

感染中的前瞻对照研究[J]. *医学研究杂志*, 2019, 48(10):48-52

- 11 Serhan CN. Pro-resolving lipid mediators are leads for resolution physiology[J]. *Nature*, 2014, 510(7503):92-101
- 12 Buckley C, Gilroy D, Serhan C. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation[J]. *Immunity*, 2014, 40(3):315-327
- 13 周游,蒋兴亮. 脂氧素调控炎症信号通路的研究进展[J]. *中华临床医师杂志:电子版*, 2015, (6):989-993
- 14 John P, Bäck M. Lipoxin and resolvin receptors transducing the resolution of inflammation in cardiovascular disease[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1273
- 15 Pillai PS, Leeson S, Porter TF, *et al.* Chemical mediators of inflammation and resolution in post-operative abdominal aortic aneurysm patients[J]. *Inflammation*, 2011, 35(1):98-113
- 16 Fosshaug LE, Colas RA, Anstensrud AK, *et al.* Early increase of specialized pro-resolving lipid mediators in patients with ST-elevation myocardial infarction[J]. *E Bio Medicine*, 2019, 46:264-273
- 17 Boehne M, Sasse M, Karch A, *et al.* Systemic inflammatory response syndrome after pediatric congenital heart surgery: incidence, risk factors, and clinical outcome[J]. *J Card Surg*, 2017, 32(2):116-125
- 18 Basil MC, Levy BD. Specialized pro-resolving mediators: endogenous regulators of infection and inflammation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1):51-67
- 19 刘敏,宋丽敏,吴艳,等. 脂氧素促进细胞吞噬作用机制的研究进展[J]. *国际麻醉学与复苏杂志*, 2019, 40(7):694-698
- 20 Undurti ND. Arachidonic acid and other unsaturated fatty acids and some of their metabolites function as endogenous antimicrobial molecules: a review[J]. *J Adv Res*, 2018, 11: 57-66

(收稿日期:2020-02-28)

(修回日期:2020-03-31)

RNAi 沉默 HPC2 对鼻咽癌细胞迁移侵袭的影响及分子机制

吴梅 丁伟 唐亮

摘要 目的 探讨 HPC2 在鼻咽细胞迁移侵袭中的作用及机制。方法 选取鼻咽癌 5-8F 细胞,采用小 RNA 干扰技术沉默 HPC2 的表达后,分 3 组进行功能实验,即 Scrambled 阴性对照组、#1 siRNA-HPC2 组和 #2 siRNA-HPC2 组,运用划痕实验比较细胞迁移愈合速率,Transwell 检测比较各组细胞侵袭能力,Western blot 法检测 EMT 通路关键分子的变化。结果 与对照组比较,HPC2 沉默组的细胞迁移愈合速率及侵袭能力降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。从机制研究上发现,HPC2 沉默后,Snail 下调,MMP9 下调。结论 沉默 HPC2 表达能降低鼻咽癌细胞的迁移和侵袭能力,机制上可能通过 HPC2/snail/MMP9 轴发挥作用。

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2017D01C093)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆维吾尔自治区人民医院耳鼻喉中心

通讯作者:吴梅,电子信箱:wxjrmh@163.com

关键词 鼻咽癌 人多梳蛋白 2 小干扰 RNA 迁移 侵袭

中图分类号 R767

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.08.020

Effect of Silencing HPC2 on the Migration and Invasion of NPC Cells by RNAi and Its Molecular Mechanism. Wu Mei, Ding Wei, Tang Liang. Department of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, The People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Xinjiang 830001, China

Abstract Objective To explore the role and mechanism of HPC2 in the migration and invasion of nasopharyngeal cells. **Methods** After silencing the expression of HPC2 by small RNA interference technology, NPC 5-8F cells were divided into three groups for functional test: the scrambled negative control group, the #1-siRNA-HPC2 group and #2-siRNA-HPC2 group. Cell migration rate was compared by scratch test, cell invasion ability was compared by Transwell test, and changes of key molecules in EMT pathway were detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the cell migration healing rate and invasion ability of HPC2 silenced group decreased significantly ($P < 0.05$). It was found that silencing HPC2 expression, Snail and MMP9 were down regulated accordingly. **Conclusion** Silencing the expression of HPC2 can weaken the migration and invasion ability of NPC cells, which may play a role through HPC2 / snail / MMP9 axis.

Key words Nasopharyngeal carcinoma; Human polycomb 2; Small interfering RNA; Migration; Invasion

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是起源于鼻咽上皮的头颈部常见恶性肿瘤,东南亚和我国南部的珠江三角洲地带是高发区^[1]。生活习惯、遗传和病毒感染被认为是 3 个重要的发病因素^[2]。鼻咽癌具有易转移的生物学特性,包括区域淋巴结及远处转移,是患者死亡的主要原因,也是临床治疗的热点、难点问题^[3]。筛选出鼻咽癌转移的驱动基因,针对性靶向干预是攻破转移的重要思路。

多梳基因蛋白家族(polycomb group of protein, PcG)与器官发育,细胞的增殖及分化调控,肿瘤的发生、发展有关^[4]。其中人多梳蛋白 2(human polycomb 2, HPC2)又称为染色盒同源物 4(chromobox homolog 4, CBX4)是 PcG 家族核心成员之一,常与 RING1 等其他 PcG 蛋白形成复合体,抑制 homeotic 基因,维持重要的生理功能^[5]。据相关研究显示,HPC2 与多种肿瘤预后相关,笔者课题组前期研究发现,HPC2 表达是影响 NPC 放疗预后的独立危险因素。然而 HPC2 在鼻咽癌中的生物学功能尚不清楚,本研究旨在初步探讨 HPC2 在鼻咽癌细胞迁移侵袭中的作用和分子机制。

对象与方法

1. 对象:人鼻咽癌细胞株 5-8F 由江西省委肿瘤转移与精准治疗重点实验室馈赠。RPMI1640、Optimum 培养基和 RNAi Max 均购自美国 Invitrogen 公司。阴性对照 siRNA 及 HPC2 靶序列 siRNA 购自广州锐博生物公司, #1siRNA 序列(正义链)5'-AGAUGAAGAUAGUCAAGAA-3', (反义链)5'-UU-CUUGACUAUCUUAUCU-3'; #2siRNA 序列(正义链)5'-AGUACGAGCUCAACAGCAA-3', (反义链)

5'-UUGCUGUUGAGCUCGUACU-3'; scrambled 为无干扰功能对照序列。

2. 细胞培养及转染:从液氮复苏的 5-8F 细胞,接种于 10% 胎牛血清的 RPMI1640 培养液,置于 5% CO₂、37℃ 的恒温箱培养。先将处于对数生长期的细胞,接种于含 10% 胎牛血清 RPMI1640 培养基的 6 孔板,使细胞在转染日能够达到约 60% 融合度。采用 RNAi max 进行细胞瞬时转染,将实验分为转染无功能 scrambled 序列的对照组和两个特异性靶向 HPC2 的转染组(#1siRNA 和 #2siRNA 组)。于 6 孔板的每孔加入 Optimum 无血清培养基 1.5ml,各孔用 EP 管配制如下转染混合体系,A 管:Optimum 250μl + RNAimax 5μl,轻柔混匀孵育 5min; B 管:Optimum 250μl + siRNA 5μl,轻柔混匀孵育 5min, A 加入到 B 管中,混匀后室温孵育 20min。缓慢滴加入相应孔中,6 孔板轻微晃动摇匀。转入 5% CO₂、37℃ 孵育箱,6h 后换液,加入 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基继续培养,24~48h 后用于后续实验。

3. PCR 及 Western blot 法检测 HPC2 的 siRNA 干扰效率:简要步骤如下,TRIzol 法提取细胞系总 RNA,紫外分光光度计检测 RNA 的纯度和浓度,反转录酶合成 cDNA。引物均购自中美泰和生物公司。HPC2 引物:Forward 5'-GCAGAGTGGAGTATCTGGTGA-3', Reverse 5'-AGCTTGGCACGTTGTCAG-3'; GAPDH 引物:Forward 5'-GGAGCGAGATCCCTC-CAAAAT-3', Reverse 5'-GGCTGTTGTCATACTTCT-CATGG-3'。先行 RT-PCR,总反应体系 50μl, 95℃,预变性 15min, 95℃ 变性 15s, 55℃ 退火 30s, 72℃ 延伸 30s,共 40 个循环。取扩增产物 10μl,上样

缓冲液 $2\mu\text{l}$, 在 2% 琼脂糖凝胶上电泳, 65V , 30min , 凝胶成像系统拍照电泳结果。SYBR[®] Green mix (TaKaRa 生物公司) 进行 qRT-PCR 检测, 反应的条件同前, 扩增产物用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算, 与内参基因 GAPDH 校准得到检测样本的相对表达水平。

4. 蛋白免疫印迹 (Western blot) 法: 检测转染 siRNA-HPC2 后的 5-8F 细胞的 HPC2 及 EMT 关键蛋白表达, 简述如下: RIPA 裂解液提取细胞总蛋白, BCA 法测定蛋白含量, 试剂盒购自南京凯基生物科技发展有限公司 (Cat. no, 23227); 配平后用 $4\times$ 的上样缓冲液煮蛋白, 按照每孔 $30\mu\text{g}$ 上样, 经 10% SDS-PAGE 电泳, 将胶上蛋白电转至 PVDF 膜, 用 5% 脱脂奶粉室温封闭 1h, PBST 洗膜, 配一抗: HPC2 (Cat. no, A302-355A; Bethly, 1:1000), Snail (Cat. no, #3879; CST, 1:1000), E-cadherin (Cat. no, #3195; CST, 1:1000), MMP9 (Cat. no, #3852; CST, 1:1000) 和内参 β -actin (Cat. no, AP0060; Bioworld, 1:2000), 加至孵育盒的膜上, 4°C 孵育过夜, PBST 洗膜, 加 1:10000 稀释的二抗室温孵育 1h, 摇床洗膜, ECL (Cat. no. P0018F, 上海碧云天生物技术有限公司) 化学发光后显影, 用 Image lab 软件采集图像, β -actin 为内参, 实验重复 3 次。

5. 细胞划痕实验: 取对数生长期 5-8F 细胞, 调整细胞浓度为 $5\times 10^5/\text{个}$, 铺 6 孔板, 每孔均匀铺 80%, 用一次性 $20\mu\text{l}$ 无菌移液吸头匀速用力划痕, 用 PBS 洗去划落的细胞, 加入 10% 胎牛血清的 1640 培

养液, 每间隔 6h 拍照, 镜下测量各组细胞迁移距离, 愈合率% = (0h 划痕距离 - 各测量时点划痕距离) / 0h 划痕距离。

6. 细胞侵袭实验: 在有 Matrigel 胶的 Transwell 小室中加入 $50\mu\text{l}$ 无血清培养基, 置于 37°C 培养箱中 30 min, 用于水化基膜, 取消化后重悬的对照组和转染组细胞, 调整细胞浓度为 3×10^4 个/孔接种到上室中, 在下室中加入 $500\mu\text{l}$ 10% 胎牛血清的培养基, 放入 37°C 、5% CO_2 培养箱中培养 24h 后, 取出 Transwell 小室, 用 PBS 洗两遍, 甲醇固定下室 20min, 再用 PBS 洗 2 遍, 1% 结晶紫染色 10min, 缓慢流水中漂洗 1min, 晾干, 高倍光镜下统计穿过 Matrigel 胶的细胞数目。

7. 统计学方法: 采用 SPSS 16.0 统计学软件对数据进行统计分析, 计量资料采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间数据比较采用单因素方差分析, 两两数据比较采用 LSD-t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. siRNA 转染后鼻咽癌细胞 HPC2 的 mRNA 及蛋白表达: 5-8F 细胞转染 siRNA 后 HPC2 的 mRNA 丰度明显降低 (图 1A)。qRT-PCR 检测结果提示, 对照组 HPC2 的 mRNA 相对表达量为 0.93 ± 0.06 , #1 siRNA 组表达量为 0.20 ± 0.05 , #2 siRNA 组表达量为 0.18 ± 0.04 。转染组的 mRNA 表达量较对照组降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$, 图 1B)。HPC2 的蛋白水平也明显降低 (图 1C)。

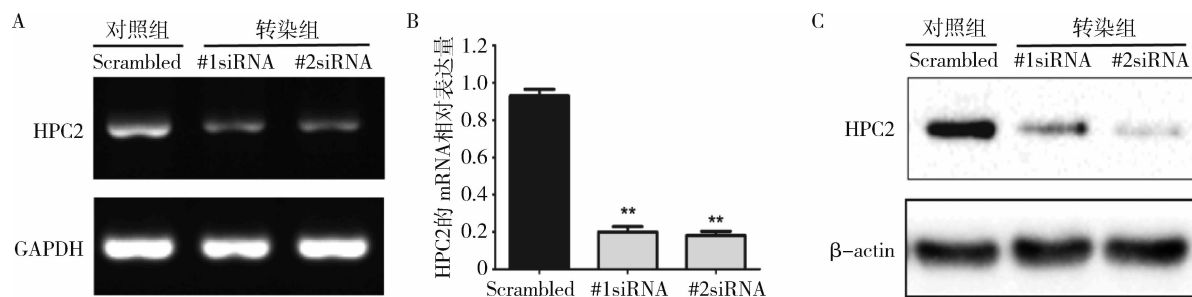


图1 在鼻咽癌5-8F细胞转染靶向HPC2的siRNA后HPC2的mRNA和蛋白水平检测

A. HPC2的mRNA核酸电泳; B. qRT-PCR检测HPC2的mRNA丰度; C. Western blot法检测HPC2的蛋白水平

2. HPC2 沉默后对鼻咽癌细胞划痕愈合的影响: 用平板划痕实验比较 HPC2 沉默后细胞迁移愈合能力的变化。对照组 6、12、24h 的愈合率分别为 $30.43\% \pm 1.83\%$ 、 $64.75\% \pm 3.36\%$ 、 $97.32\% \pm 2.54\%$; #1 siRNA 组 6、12、24h 的愈合率分别为 $22.43\% \pm 2.57\%$ 、 $48.75\% \pm 2.76\%$ 、 $75.46\% \pm 2.28\%$; #2 siRNA 组 6、

12、24h 的愈合率分别为 $18.65\% \pm 3.07\%$ 、 $37.51\% \pm 2.12\%$ 、 $68.72\% \pm 2.62\%$ 。在 6、12、24h 时间点, 与对照组比较, 沉默组的划痕愈合率降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图 2)。

3. 沉默 HPC2 后对鼻咽癌细胞侵袭能力的影响: 用 Transwell 小室检测比较 5-8F 细胞侵袭能力, 72h

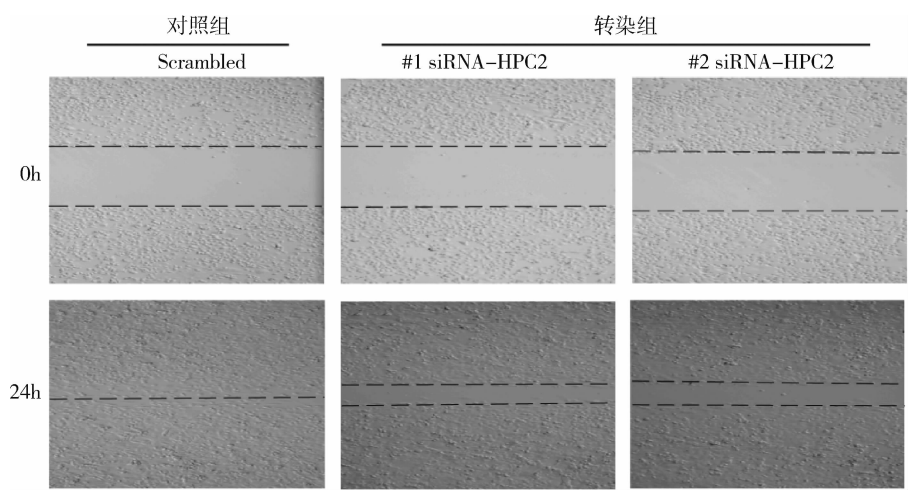


图2 沉默HPC2基因对5-8F细胞划痕愈合能力的影响

后光镜下观察发现,对照组穿膜细胞数为 320 ± 32 , #1 siRNA - HPC2 转染组细胞数为 190 ± 28 , #2 siRNA - HPC2 转染组细胞数为 138 ± 21 。与对照组比较, siRNA - HPC2 沉默组的细胞穿膜数减少,侵袭性下降,差异有统计学意义 ($P < 0.05$, 图3)。

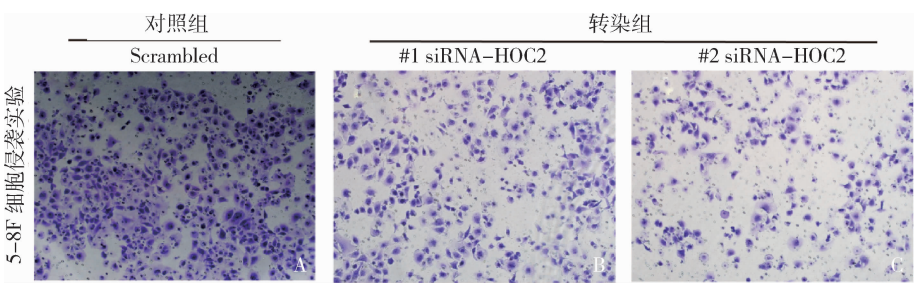


图3 沉默HPC2后对鼻咽癌细胞侵袭能力的影响(结晶紫, ×100)

A. 对照组细胞穿膜情况; B. #1 转染组细胞穿膜情况; C. #2 转染组细胞穿膜情况

4. 靶向沉默HPC2后对EMT信号通路的影响:
转染HPC2对5-8F细胞中EMT关键分子Snail、E-cadherin及MMP9表达的影响。Western blot法检测结果显示,与对照组比较,两个siRNA-HPC2转染组的转录因子Snail下调,上皮标志物E-cadherin表达上调,转移标志物MMP9下调,提示HPC2沉默后5-8F细胞的EMT信号通路抑制,转移活性下降。

讨 论

骨、肺、肝脏是鼻咽癌(NPC)最常见转移部位。骨转移以骨盆、脊柱、四肢骨常见。约25%的T₄或N₃期的患者发生远处转移^[6]。EBV介导的NPC转移及调控机制是目前研究的热点^[7-9]。NPC的5-8F细胞株是持续感染EB病毒的SUNE1细胞株的亚株,具有高转移特性^[10]。因此,5-8F是关于鼻咽癌转移研究的理想细胞模型。

1997年Otte等首次发现HPC2基因,定位于17

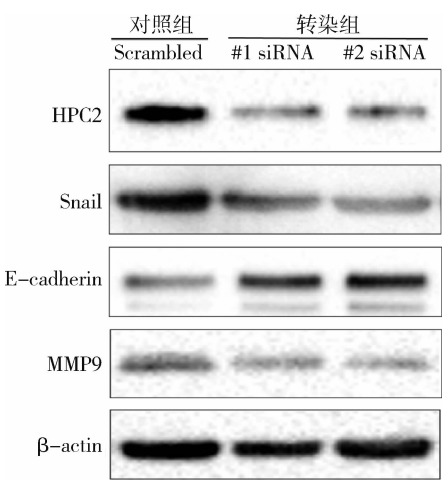


图4 HPC2靶向沉默后EMT通路关键分子Snail、E-cadherin、MMP9的变化

号染色体长臂的25.3位置,由560个氨基酸残基组成,相对分子质量约61kDa。HPC2是一种低分子泛

素修饰物,称为泛素连接酶 SUMO E₃,它包含如下 3 个功能结构域:①氨基端染色质区域介导 Pc 蛋白与染色质结合;②位于羧基端的 COOH 盒,可以与 RING1 和核小体颗粒结合介导转录抑制;③位于羧基端与伴侣分子 CtBP 特异结合的 6 氨基酸基序^[11]。CBX4 的 SUMO 化作用可以介导蛋白质的亚细胞定位,也可以调节转录因子的活性,参与肿瘤的发生、发展^[12]。HPC2 的转录本在人体正常组织中差别不大,但在不同肿瘤细胞株中存在较大差异,HPC2 在骨肉瘤细胞、肠癌细胞表达量高,在 Burkitt 淋巴瘤中表达量却很低^[13]。本课题组前期研究发现,HPC2 在鼻咽癌组织及 5-8F 细胞株有较高表达。

据相关研究报道,CBX4 在不同肿瘤中的作用并不一致。在结直肠癌中,CBX4 募集 HDAC3 到 RUNX2 启动子抑制其转录,从而抑制结直肠癌转移^[14]。研究显示,CBX4 的癌基因样促转移作用,在肾透明细胞癌中,CBX4 与 HDAC1 作用抑制 KLF6 抑癌基因启动子活性,促进肿瘤生长转移;在骨肉瘤中 CBX4 上调 RUNX2 促进其转移,靶向 CK1 α /CBX4 有望使伴有转移的骨肉瘤患者获益;通过 Notch1 信号通路增强乳腺癌侵袭性;促进肝细胞癌高转移株 MHCC97L 的迁移与肺转移;调控 BMI1 促进肺癌增殖进展和转移^[15-19]。本研究发现沉默 HPC2 后,鼻咽癌细胞侵袭迁移能力降低,提示 HPC2 在 NPC 中可能具有促转移作用。EMT 通路是调控肿瘤转移的经典下游信号通路,肿瘤驱动基因介导 EMT 通路是促进鼻咽癌转移的重要途径。Dong 等^[20] 研究显示,下调 MLKL 通过抑制 EMT 有效抑制鼻咽癌的侵袭转移。本研究发现沉默 HPC2 表达,snail 下调,上皮标志物上调,转移标志物 MMP9 下调,提示 HPC2 可能通过 Snail/Ecadherin/MMP9 通路介导 NPC 转移,具体的相互作用机制有待于进一步研究。

综上所述,本研究显示在鼻咽癌 5-8F 细胞沉默 HPC2 表达,可抑制鼻咽癌细胞的迁移及侵袭能力,实验结果还需深入开展动物实验研究。以上证据支持 HPC2 可能作为治疗鼻咽癌转移的新分子靶点。

参考文献

- 1 Cao S, Simons MJ, Qian C. The prevalence and prevention of nasopharyngeal carcinoma in China [J]. *Chin J Cancer*, 2011, 30 (2): 114 - 119
- 2 Xu F, Xiong D, Xu Y, *et al.* An epidemiological and molecular study of the relationship between smoking, risk of nasopharyngeal carcinoma, and Epstein - Barr virus activation [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2012, 104 (18): 1396 - 1410
- 3 Lee AWM, Ng WT, Chan JYW, *et al.* Management of locally recur-

- rent nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Treat Rev*, 2019, 79: 101890
- 4 Chan HL, Morey L. Emerging roles for polycomb - group proteins in stem cells and cancer [J]. *Trends Biochem Sci*, 2019, 44 (8): 688 - 700
- 5 Du J, Zhang J, He T, *et al.* Stuxnet facilitates the degradation of polycomb protein during development [J]. *Dev Cell*, 2016, 37 (6): 507 - 519
- 6 Ng WT, Corry J, Langendijk JA, *et al.* Current management of stage IV nasopharyngeal carcinoma without distant metastasis [J]. *Cancer Treat Rev*, 2020, 85: 101995
- 7 Cai L, Ye Y, Jiang Q, *et al.* Epstein - Barr virus - encoded microRNA BART1 induces tumour metastasis by regulating PTEN - dependent pathways in nasopharyngeal carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7353
- 8 Hong X, Liu N, Liang Y, *et al.* Circular RNA CRIM1 functions as a ceRNA to promote nasopharyngeal carcinoma metastasis and docetaxel chemoresistance through upregulating FOXQ1 [J]. *Mol Cancer*, 2020, 19 (1): 33
- 9 Liu SC, Hsu T, Chang YS, *et al.* Cytoplasmic LIF reprograms invasive mode to enhance NPC dissemination through modulating YAP1 - FAK/PXN signaling [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 5105
- 10 Li J, Chen B, Du Y, *et al.* Quantitative measurement of optical parameters of cell lines 5 - 8F and 6 - 10B using polarization sensitive optical coherence tomography [J]. *Arch Biochem Bioph*, 2012, 522 (2): 125 - 129
- 11 Sewalt RG, Lachner M, Vargas M, *et al.* Selective interactions between vertebrate polycomb homologs and the SUV39H1 histone lysine methyltransferase suggest that histone H3 - K9 methylation contributes to chromosomal targeting of Polycomb group proteins [J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22 (15): 5539 - 5553
- 12 Oh Y, Chung KC. Small ubiquitin - like modifier (SUMO) modification of zinc finger protein 131 potentiates its negative effect on estrogen signaling [J]. *J Biol Chem*, 2012, 287 (21): 17517 - 17529
- 13 Zhou W, Chen H, Zhang L. The PcG protein hPc2 interacts with the N - terminus of histone demethylase JARID1B and acts as a transcriptional co - repressor [J]. *BMB Rep*, 2009, 42 (3): 154 - 159
- 14 Wang X, Li L, Wu Y, *et al.* CBX4 Suppresses metastasis via recruitment of HDAC3 to the Runx2 promoter in colorectal carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (24): 7277 - 7289
- 15 Jiang N, Niu G, Pan YH, *et al.* CBX4 transcriptionally suppresses KLF6 via interaction with HDAC1 to exert oncogenic activities in clear cell renal cell carcinoma [J]. *E Bio Medicine*, 2020, 53: 102692
- 16 Wang X, Qin G, Liang X, *et al.* Targeting the CK1 α /CBX4 axis for metastasis in osteosarcoma [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 1141
- 17 Zeng J, Zhang Z, Pei L, *et al.* CBX4 exhibits oncogenic activities in breast cancer via Notch1 signaling [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, 95: 1 - 8
- 18 Mei Z, Jiao H, Wang W, *et al.* Polycomb chromobox 4 enhances migration and pulmonary metastasis of hepatocellular carcinoma cell line MHCC97L [J]. *Sci China Life Sci*, 2014, 57 (6): 610 - 617
- 19 Hu C, Zhang Q, Tang Q, *et al.* CBX4 promotes the proliferation and metastasis via regulating BMI - 1 in lung cancer [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (1): 618 - 631
- 20 Dong Y, Sun Y, Huang Y, *et al.* Depletion of MLKL inhibits invasion of radioresistant nasopharyngeal carcinoma cells by suppressing epithelial - mesenchymal transition [J]. *Ann Transl Med*, 2019, 7 (23): 741 - 753

(收稿日期:2020-03-03)

(修回日期:2020-03-09)