

• 论 著 •

鼻咽癌患者癌组织中 HDAC1、HDAC7 表达与临床、病理特征及预后的关系

王淑云, 卢雅艳, 李 佳

中国人民解放军火箭军特色医学中心耳鼻喉科, 北京 100161

摘 要:目的 探讨鼻咽癌患者癌组织中组蛋白去乙酰化酶(HDAC)1、HDAC7 表达与临床、病理特征及预后的关系。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月该院收治的 102 例鼻咽癌患者为研究对象。采集癌组织及癌旁组织标本分别纳入鼻咽癌组及癌旁组,测定鼻咽癌组织、癌旁组织中 HDAC1、HDAC7 表达水平。比较不同人口学特征、临床及病理特征、预后情况鼻咽癌患者 HDAC1、HDAC7 表达。采用多因素 Cox 回归分析影响鼻咽癌患者预后的独立危险因素。结果 鼻咽癌组 HDAC1、HDAC7 阳性率高于癌旁组,差异有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤最大径 ≥ 2 cm、TNM 分期为Ⅲ/Ⅳ期、浸润深度为深肌层、分化程度为低分化、有淋巴结转移、有复发的鼻咽癌患者 HDAC1、HDAC7 阳性率明显高于肿瘤最大径 <2 cm、TNM 分期为Ⅰ/Ⅱ期、浸润深度为黏膜层及肌层、分化程度为高分化、无淋巴结转移、无复发的鼻咽癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。HDAC1、HDAC7 阳性患者的 3 年生存率明显低于 HDAC1、HDAC7 阴性患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示,TNM 分期为Ⅲ/Ⅳ期、低分化、HDAC1、HDAC7 阳性是鼻咽癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。结论 鼻咽癌患者癌组织中 HDAC1、HDAC7 高表达,二者阳性表达与临床及病理特征有关,HDAC1、HDAC7 阳性是鼻咽癌患者预后不良的独立危险因素。

关键词:鼻咽癌; 组蛋白去乙酰化酶 1; 组蛋白去乙酰化酶 7; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.21.020

中图法分类号:R739.63

文章编号:1673-4130(2022)21-2655-05

文献标志码:A

Correlations between HDAC1,HDAC7 expressions and clinicopathological characteristics, prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma

WANG Shuyun, LU Yayan, LI Jia

Department of Otolaryngology, Rocket Force Special Medical Center of PLA, Beijing 100161, China

Abstract: Objective To investigate the relationships between the expression of histone deacetylase (HDAC)1 and HDAC7 in nasopharyngeal carcinoma (NPC) tissues and clinical opathological features and prognosis. **Methods** A total of 102 patients with NPC admitted to Rocket Force Special Medical Center from January 2016 to January 2018 were selected as the research objects. The protein expression levels of HDAC1 and HDAC7 in NPC tissues (NPC group) and adjacent tissues (adjacent carcinoma group) were determined. To compare the expressions of HDAC1 and HDAC7 in NPC patients with different demographic, clinical and pathological characteristics and prognosis. Multivariable Cox regression analysis was used to analyze the independent risk factors affecting the prognosis of NPC patients. **Results** The expression positive rates of HDAC1 and HDAC7 in NPC group were higher than those in adjacent carcinoma group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive expression rates of HDAC1 and HDAC7 in NPC patients with tumor maximum diameter ≥ 2 cm, TNM stage Ⅲ/Ⅳ, infiltration depth of deep muscle layer, differentiation degree of poorly differentiated, lymph node metastasis and recurrence were significantly higher than those of NPC patients with tumor maximum diameter <2 cm, TNM stage Ⅰ/Ⅱ, infiltration depth of mucosa and muscularis, differentiation degree of highly differentiated, no lymph node metastasis and no recurrence, the differences were significant ($P<0.05$). The 3-year survival rate of patients with positive HDAC1 and HDAC7 were significantly lower than that of patients with negative HDAC1 and HDAC7, the differences were significant ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that TNM stage Ⅲ/Ⅳ, low differentiation, positive results of HDAC1 and HDAC7 were independent risk factors for the poor prognosis of NPC patients ($P<0.05$). **Conclusion** HDAC1 and HDAC7 highly express in NPC tissues, and their positive expressions relate to clinic and opathological characteristics. Positive results of HDAC1 and HDAC7 are independent risk factors for the poor prognosis of NPC patients.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; histone deacetylase 1; histone deacetylase 7; prognosis

鼻咽癌是源于咽部上部区域的恶性肿瘤,全球每年约有 10 万例鼻咽癌确诊病例,其中大部分病例发生在我国,以及南亚、北非和北极地区^[1-2]。鼻咽癌发病是多因素作用的结果,包括 EB 病毒感染、遗传易感性、不健康的生活方式和环境危害(如吸烟和接触灰尘污染)等^[3-4]。尽管近年来对鼻咽癌的治疗取得了较大进步,然而大多数鼻咽癌患者因症状无特异性,往往被诊断时已至中晚期,已出现肿瘤侵袭、远处转移,导致患者预后不佳^[5]。因此,探索能够诊治鼻咽癌的有效生物标志物对提高患者早期诊断率、改善患者预后意义重大。组蛋白去乙酰化酶(HDAC)是一类细胞内的金属蛋白酶,具有调控细胞生长和凋亡的作用,可影响相关基因的转录和表达^[6]。在雌激素受体(ER)阳性乳腺癌细胞系中沉默 HDAC1 会抑制细胞生长和细胞周期进程并诱导细胞死亡^[7]。HDAC1 在卵巢癌患者的血清中明显升高,建议将 HDAC1 作为诊断卵巢癌的血清生物标志物^[8]。HDAC7 在生理和病理条件下调节细胞增殖、分化、凋亡、迁移等^[9]。目前,在肺癌、胃癌、乳腺癌、卵巢癌、神经胶质瘤和淋巴瘤中观察到 HDAC1、HDAC7 的异常表达^[10]。然而,目前鲜有关于 HDAC1、HDAC7 在鼻咽癌患者中表达的研究报道。因此,本研究拟探讨鼻咽癌患者癌组织中 HDAC1、HDAC7 表达水平及其与临床、病理特征和预后的关系,以期对鼻咽癌的诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月本院收治的鼻咽癌患者 102 例为研究对象,其中男 50 例,女 52 例;年龄 38~72 岁。纳入标准:(1)病理检查确诊为鼻咽癌;(2)所有鼻咽癌患者在最初活检时未接受过放疗或化疗;(3)临床及随访资料完整。排除标准:(1)临床信息不完整;(2)随访失败或死亡原因不明;(3)合并其他肿瘤;(4)合并严重心血管疾病;(5)妊娠期女性。对 102 例鼻咽癌患者均连续随访至 2021 年 1 月。根据世界卫生组织(WHO)的鼻咽癌组织学分类标准,所有患者都具有明确的鼻咽癌组织学诊断依据。根据国际抗癌联盟(UICC)和美国癌症联合会(AJCC)第 8 版鼻咽癌 TNM 分期系统(2017)的标准对鼻咽癌患者进行分期。患者及家属了解本研究,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集所有研究对象癌组织及癌旁组织,分别纳入鼻咽癌组与癌旁组。

1.2.2 免疫组织化学法检测 HDAC1、HDAC7 表达 通过免疫组织化学法检测鼻咽癌患者癌组织及癌旁组织中 HDAC1、HDAC7 的表达水平。石蜡切片脱蜡(10 min),乙醇脱水(浓度顺序依次为 100%、95%和 75%),并用聚丁二酸丁二醇酯洗涤(3 min)。将组织与 3% H₂O₂ 一起孵育(20 min,室温)以阻断

内源性过氧化物酶活性,蒸馏水洗涤(5 min)。将切片置于 0.01 mol/L 柠檬酸盐缓冲溶液(pH 值为 6)中进行抗原修复,95~100 ℃下加热 10 min,然后用聚丁二酸丁二醇酯洗涤(5 min)。将切片在室温下转移到抗原中修复 10 min,采用聚丁二酸丁二醇酯(3 min)洗涤。在室温下与 10%牛血清清蛋白孵育(20~30 min)后,将组织与 50 μL 小鼠抗人 HDAC1、HDAC7 抗体(1:5 000、1:2 000, Boster, 中国,批号:652414、741659)在 4 ℃下孵育过夜。用聚丁二酸丁二醇酯作为阴性对照,然后在 37 ℃下复温 30 min,用聚丁二酸丁二醇酯洗涤(3 min)。每张切片用 50 μL 生物素偶联的二抗在 37 ℃下孵育 30 min,然后用聚丁二酸丁二醇酯洗涤(3 min)。将链霉亲和素-过氧化物酶加入切片,在 37 ℃下孵育 30 min,并用聚丁二酸丁二醇酯洗涤(4 min)。组织在室温下用二氨基联苯胺溶液染色,然后在控制染色时间的显微镜下观察。随后,用蒸馏水终止相应的反应。苏木精用于复染,然后用蒸馏水洗涤切片。用稀盐酸清洗染色切片表面,用自来水冲洗 3 min。脱水后依次进行二甲苯透明和中性胶封片,显微镜下观察切片。

免疫组织化学法检测结果由两名经验丰富的病理学医师采用双盲法确认。HDAC1、HDAC7 的表达产物定位在细胞质中,鼻咽癌组织细胞 HDAC1、HDAC7 免疫组织化学法染色后细胞质中出现褐色颗粒为阳性。每张切片随机选取 10 个高倍视野(×400),每个视野计数 100 个细胞。从染色强度与阳性细胞百分比两个方面判定染色指数(SI)。染色强度:无明显染色计 0 分,有淡黄色染色计 1 分,有棕黄色染色计 2 分,有棕褐色染色计 3 分;阳性细胞百分比:无阳性细胞计 0 分,阳性细胞占比<34%计 1 分,34%~<68%计 2 分,≥68%计 3 分。SI:SI=染色强度得分×阳性细胞百分比得分,SI≥5 分为阳性表达,SI<5 分为阴性表达。

1.2.3 随访 术后每 3 个月通过电话和问卷调查信对患者进行随访。从最初的手术日期到死亡日期为总生存期。通过家庭报告确定患者的死亡,并通过查阅公共记录进行核实。所有患者出院后均随访 3 年或直至患者死亡。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件进行数据处理及统计分析,HDAC1、HDAC7 在组织中的表达采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Cox 回归模型探讨影响鼻咽癌预后的相关因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌旁组、鼻咽癌组中 HDAC1、HDAC7 表达情况比较 鼻咽癌组 HDAC1、HDAC7 阳性率高于癌旁组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同特征鼻咽癌患者的 HDAC1、HDAC7 表达

情况比较 不同性别、年龄鼻咽癌患者 HDAC1、HDAC7 阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);肿瘤最大径 ≥ 2 cm、TNM 分期为Ⅲ/Ⅳ期、浸润深度为深肌层、分化程度为低分化、有淋巴结转移、有复发的鼻咽癌患者 HDAC1、HDAC7 阳性率明显高于肿瘤最大径 <2 cm、TNM 分期为Ⅰ/Ⅱ期、浸润深度为黏膜层及肌层、分化程度为高分化、无淋巴结转移、无复发的鼻咽癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 鼻咽癌患者预后情况 102 例鼻咽癌患者出院至随访结束,3 年生存率为 60.8% (62/102)。HDAC1 阳性和阴性患者 3 年总生存率分别为 45.7% (32/70)和 93.8% (30/32),而 HDAC7 阳性和

阴性患者 3 年总生存率分别为 51.4% (38/74)和 85.7% (24/28);HDAC1、HDAC7 阳性的鼻咽癌患者 3 年生存率均明显低于 HDAC1、HDAC7 阴性的鼻咽癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 癌旁组、鼻咽癌组中 HDAC1、HDAC7 表达情况比较[n(%),n=102]

组别	HDAC1		HDAC7	
	阳性	阴性	阳性	阴性
癌旁组	18(17.6)	84(82.4)	12(11.8)	90(88.2)
鼻咽癌组	70(68.6)	32(31.4)	74(72.5)	28(27.5)
χ^2	26.654		24.851	
P	<0.001		<0.001	

表 2 HDAC1、HDAC7 表达与鼻咽癌临床、病理特征的关系[n(%)]

特征	n	HDAC1 表达				HDAC7 表达			
		阳性	阴性	χ^2	P	阳性	阴性	χ^2	P
性别				1.326	0.363			0.549	0.654
男	50	35(70.0)	15(30.0)			37(74.0)	13(26.0)		
女	52	35(67.3)	17(32.7)			37(71.2)	15(28.8)		
年龄(岁)				1.965	0.332			0.938	0.618
<50	34	26(76.5)	8(23.5)			26(76.5)	8(23.5)		
≥ 50	68	44(64.7)	24(35.3)			48(70.6)	20(29.4)		
肿瘤最大径(cm)				21.521	<0.001			34.982	<0.001
<2	58	32(55.2)	26(44.8)			34(58.6)	24(41.3)		
≥ 2	44	38(86.4)	6(13.6)			40(90.9)	4(9.1)		
TNM 分期				15.831	<0.001			26.548	<0.001
Ⅰ/Ⅱ	60	32(53.3)	28(46.7)			36(60.0)	24(40.0)		
Ⅲ/Ⅳ	42	38(90.5)	4(9.5)			38(90.5)	4(9.5)		
浸润深度				19.654	<0.001			32.658	<0.001
黏膜层	44	20(45.5)	24(54.5)			25(56.8)	19(43.2)		
肌层	34	29(85.3)	5(14.7)			27(79.4)	7(20.6)		
深肌层	24	21(87.5)	3(12.5)			22(91.7)	2(8.3)		
分化程度				28.498	<0.001			29.654	<0.001
低分化	27	22(81.5)	5(18.5)			23(85.2)	4(14.8)		
高分化	75	48(64.0)	27(36.0)			51(68.0)	24(32.0)		
淋巴结转移				21.549	<0.001			26.496	<0.001
无	76	48(63.2)	28(36.8)			52(68.4)	24(31.6)		
有	26	22(84.6)	4(15.4)			22(84.6)	4(15.4)		
复发				15.965	<0.001			13.629	<0.001
有	20	19(95.0)	1(5.0)			18(90.0)	2(10.0)		
无	82	51(62.2)	31(37.8)			56(68.3)	26(31.7)		

2.4 影响鼻咽癌患者预后的单因素分析 肿瘤最大径 ≥ 2 cm、TNM 分期为Ⅲ/Ⅳ期、浸润深度为深肌层、分化程度为低分化、有淋巴结转移、有复发的鼻咽癌患者 3 年生存率明显低于肿瘤最大径 <2 cm、TNM

分期为Ⅰ/Ⅱ期、浸润深度为黏膜层及肌层、分化程度为高分化、无淋巴结转移、无复发的鼻咽癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.5 影响鼻咽癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

TNM 分期Ⅲ/Ⅳ期、分化程度低、HDAC1 阳性、HDAC7 阳性是鼻咽癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 3 影响鼻咽癌患者预后的单因素分析[n(%)]

临床特征	n	生存	χ^2	P
性别				
男	50	30(60.0)	0.965	0.436
女	52	32(61.5)		
年龄(岁)				
<50	34	20(58.8)	1.852	0.165
≥50	68	42(61.8)		
肿瘤最大径(cm)				
<2	58	46(79.3)	39.659	<0.001
≥2	44	16(36.4)		
TNM 分期				
I/Ⅱ	60	54(90.0)	22.659	<0.001
Ⅲ/Ⅳ	42	8(19.0)		
浸润深度				
黏膜层	44	40(90.9)	28.458	<0.001
肌层	34	18(52.9)		
深肌层	24	4(16.7)		
淋巴结转移				
无	76	53(69.7)	34.695	<0.001
有	26	9(34.6)		
分化程度				
低	27	10(37.0)	28.965	<0.001
高	75	52(69.3)		
复发				
无	82	55(67.1)	35.159	<0.001
有	20	7(35.0)		
HDAC1 表达				
HDAC1 阴性	32	30(93.8)	19.698	<0.001
HDAC1 阳性	70	32(45.7)		
HDAC7 表达				
HDAC7 阴性	28	24(85.7)	29.654	<0.001
HDAC7 阳性	74	38(51.4)		

表 4 影响鼻咽癌患者预后的多因素 Cox 回归分析

自变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	HR(95%CI)
TNM 分期(Ⅲ/Ⅳ期)	0.802	0.296	20.365	<0.001	2.23(1.25~3.98)
分化程度(低分化)	0.696	0.208	16.521	<0.001	2.00(1.33~3.02)
HDAC1 表达(阳性)	1.365	0.359	18.415	<0.001	3.92(1.94~7.91)
HDAC7 表达(阳性)	1.329	0.234	20.659	<0.001	3.78(2.39~5.98)

3 讨论

鼻咽癌是我国华南地区耳鼻咽喉科最常见的恶性肿瘤,转移和复发是其治疗失败的主要因素。早期预测鼻咽癌预后需要一种特异度及灵敏度高,且成本效益高的新型血清蛋白生物标志物,以减少鼻咽癌治疗失败。由 BRLF1 编码的 Rta 蛋白(一种转录激活因子)是 EB 病毒早期裂解的产物,是调节 EB 病毒感染从潜伏期到裂解阶段变化的关键因素,因此被提出作为诊断鼻咽癌的分子生物标志物。此外,微小 RNA(miR)-10b 和 miR-34 也是用于鼻咽癌诊断和预后评估的潜在新型核酸标志物。然而,这些标志物不能用于预测鼻咽癌转移和复发。

HDAC1、HDAC7 在许多生理、病理过程中发挥着重要作用,包括细胞分化、基因表达、免疫系统调节、细胞衰老、程序性细胞死亡和致癌过程。GUO 等^[11]的研究证实 HDAC1、HDAC7 参与致癌、血管生成、细胞增殖和侵袭过程,与肿瘤的发生和发展有关。另外,ISHIKAWA 等^[12]也证实肿瘤的许多生理、病理过程与 HDAC1、HDAC7 相关,如肿瘤的免疫调节、细胞凋亡、耐药性等,并且 HDAC1、HDAC7 还参与癌基因激活和抑癌基因失活。另有研究已在各种肿瘤中检测到 HDAC1、HDAC7 的异常表达,包括结直肠癌、乳腺癌、前列腺癌、肺癌、卵巢癌、胃癌和食管癌^[13]。既往研究表明,HDAC1、HDAC7 的表达升高可抑制细胞凋亡,与星形细胞瘤患者预后不良关系密切^[14]。HDAC1、HDAC7 阳性表达与 ER/孕激素受体表达呈负相关,可预测浸润性导管乳腺癌的不良预后^[15]。本研究结果显示,鼻咽癌组 HDAC1、HDAC7 阳性率高于癌旁组,差异有统计学意义($P<0.05$)。肿瘤最大径≥2 cm、TNM 分期为Ⅲ/Ⅳ期、浸润深度为深肌层、分化程度为低分化、有淋巴结转移、有复发的鼻咽癌患者 HDAC1、HDAC7 阳性率明显高于肿瘤最大径<2 cm、TNM 分期为Ⅰ/Ⅱ期、浸润深度为黏膜层及肌层、分化程度为高分化、无淋巴结转移、无复发的鼻咽癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。说明 HDAC1、HDAC7 与鼻咽癌临床、病理特征有关。

HDAC1、HDAC7 是反映癌症发生和某些癌症侵袭性的生物标志物。据报道,与正常大肠黏膜组织相比,大肠腺癌组织中 HDAC1、HDAC7 过度表达,HDAC1、HDAC7 在上皮和固有层中均被发现,HDAC1、HDAC7 也被证实与大肠癌的淋巴结转移相关^[16]。在机制方面,HDAC1、HDAC7 可以增加抗凋亡 Bcl-x1 和 Bcl-2 的表达丰度,并降低促凋亡 Bax 蛋白水平^[17]。HDAC1、HDAC7 还被证明在多种恶性肿瘤中高表达,可能作为预后不良的标志物,靶向降低 HDAC1、HDAC7 表达水平可能是肿瘤的一种治疗方法^[18-19]。本研究发现,HDAC1、HDAC7 阳性的鼻咽癌患者 3 年生存率均明显降低($P<0.05$)。且鼻咽癌患者预后的单因素分析发现,肿瘤最大径≥2

cm、TNM 分期为Ⅲ/Ⅳ期、浸润深度为深肌层、分化程度为低分化、有淋巴结转移、有复发的鼻咽癌患者 3 年生存率明显低于肿瘤最大径 ≤ 2 cm、TNM 分期为Ⅰ/Ⅱ期、浸润深度为黏膜层及肌层、分化程度为高分化、无淋巴结转移、无复发的鼻咽癌患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。HDAC1、HDAC7 阳性是鼻咽癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。临床研究表明,HDAC1、HDAC7 结合癌胚抗原和糖类抗原 19-9 可用于结直肠癌早期诊断^[20],本研究未探讨 HDAC1、HDAC7 对鼻咽癌的诊断效能,这将在后续研究中进行。

综上所述,鼻咽癌患者癌组织中 HDAC1、HDAC7 高表达,其与临床、病理特征有关,HDAC1、HDAC7 阳性是鼻咽癌患者预后不良的独立危险因素。

参考文献

- [1] WU Q, YUAN T, ZHANG Z, et al. The top 100 most impactful articles and recent trends in nasopharyngeal carcinoma from 1970 to 2018: a bibliometric analysis[J]. J Int Med Res, 2020, 48(1): 300060519896149.
- [2] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, FITZ-MAURICE C, ABATE D, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2017: a systematic analysis for the global burden of disease study[J]. JAMA Oncol, 2019, 5(12): 1749-1768.
- [3] ZHOU X, CAO S M, CAI Y L, et al. A comprehensive risk score for effective risk stratification and screening of nasopharyngeal carcinoma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 5189.
- [4] CHANG E T, LIU Z, HILDESHEIM A, et al. Active and passive smoking and risk of nasopharyngeal carcinoma: a population-based case-control study in southern China[J]. Am J Epidemiol, 2017, 185(12): 1272-1280.
- [5] LIU M Z, FANG S G, HUANG W, et al. Clinical characteristics and prognostic value of pre-retreatment plasma epstein-barr virus DNA in locoregional recurrent nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Med, 2019, 8(10): 4633-4643.
- [6] SUN J, PIAO J, LI N, et al. Valproic acid targets HDAC1/2 and HDAC1/PTEN/Akt signalling to inhibit cell proliferation via the induction of autophagy in gastric cancer[J]. FEBS J, 2020, 287(10): 2118-2133.
- [7] NAGARAJAN S, RAO S V, SUTTON J, et al. ARID1A influences HDAC1/BRD4 activity, intrinsic proliferative capacity and breast cancer treatment response[J]. Nat Genet, 2020, 52(2): 187-197.
- [8] SINGH A, GUPTA S, SACHAN M. Epigenetic biomark-

- ers in the management of ovarian cancer: current perspectives[J]. Front Cell Dev Biol, 2019, 7: 182.
- [9] CASLINI C, HONG S, BAN Y J, et al. HDAC7 regulates histone 3 lysine 27 acetylation and transcriptional activity at super-enhancer-associated genes in breast cancer stem cells[J]. Oncogene, 2019, 38(39): 6599-6614.
- [10] MEI J, LIU G, WANG W, et al. OIP5 AS1 modulates epigenetic regulator HDAC7 to enhance non small cell lung cancer metastasis via miR 140 5p[J]. Oncol Lett, 2020, 20(4): 7.
- [11] GUO Q, CHENG K, WANG X, et al. Expression of HDAC1 and RBBP4 correlate with clinicopathologic characteristics and prognosis in breast cancer[J]. Int J Clin Expe Pathol, 2020, 13(3): 563-572.
- [12] ISHIKAWA D, TAKASU C, KASHIHARA H, et al. The significance of microRNA-449a and its potential target HDAC1 in patients with colorectal cancer[J]. Anticancer Res, 2019, 39(6): 2855-2860.
- [13] LIN C L, TSAI M L, LIN C Y, et al. HDAC1 and HDAC2 double knockout triggers cell apoptosis in advanced thyroid cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(2): 454.
- [14] SIXTO-LÓPEZ Y, GÓMEZ-VIDAL J A, DE PEDRO N, et al. Hydroxamic acid derivatives as HDAC1, HDAC6 and HDAC8 inhibitors with antiproliferative activity in cancer cell lines[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 10462.
- [15] MARUCA A, ROCCA R, CATALANO R, et al. Natural products extracted from fungal species as new potential anti-cancer drugs: a structure-based drug repurposing approach targeting HDAC7[J]. Molecules, 2020, 25(23): 5524.
- [16] ZHANG H, LI L, YUAN C, et al. miR-489 inhibited the development of gastric cancer via regulating HDAC7 and PI3K/AKT pathway[J]. World J Surg Oncol, 2020, 18(1): 73.
- [17] HSU A, DUAN Q, MCMAHON S, et al. Salt-inducible kinase 1 maintains HDAC7 stability to promote pathologic cardiac remodeling[J]. J Clin Invest, 2020, 130(6): 2966-2977.
- [18] DE BARRIOS O, GALARAS A, TRINCADO J L, et al. HDAC7 is a major contributor in the pathogenesis of infant t (4; 11) proB acute lymphoblastic leukemia[J]. Leukemia, 2021, 35(7): 2086-2091.
- [19] CHEN L, FEI Y, ZHAO Y, et al. Expression and prognostic analyses of HDACs in human gastric cancer based on bioinformatic analysis[J]. Medicine, 2021, 100(27): 415-417.
- [20] MAK J Y W, WU K C, GUPTA P K, et al. HDAC7 inhibition by phenacetyl and phenylbenzoyl hydroxamates[J]. J Med Chem, 2021, 64(4): 2186-2204.