

# NDRG1及nm23在喉鳞状细胞癌中的表达特点及其对喉鳞癌患者预后的影响

庄利萍<sup>1,2</sup>, 王开昕<sup>3</sup>, 华海蓉<sup>1</sup>, 王芳<sup>1</sup>, 叶宏<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>昆明医科大学基础医学院病理学与病理生理学系, 云南 昆明

<sup>2</sup>都江堰市中医医院病理科, 四川 都江堰

<sup>3</sup>华中科技大学协和深圳医院病理科, 广东 深圳

收稿日期: 2024年1月29日; 录用日期: 2024年2月23日; 发布日期: 2024年2月29日

## 摘要

目的: 分析N-myc下游调节基因1 (N-myc downstream regulated gene 1, NDRG1)和非转移性第23基因 (non-metastatic 23rd gene, nm23)在喉鳞癌中的表达特点及其对喉鳞癌患者预后的影响。方法: 利用免疫组化方法, 观察喉息肉、喉乳头状瘤及喉鳞癌中NDRG1和nm23蛋白的表达特点, 对25位喉鳞癌患者进行随访以了解2个因子对患者预后的影响。结果: (1) NDRG1蛋白在喉息肉中表达最弱, 从喉息肉→喉乳头状瘤→喉鳞癌的表达阳性率有逐渐升高趋势, 两两比较差异有显著性( $P = 0.000$ ); 高、中、低分化喉鳞癌中NDRG1表达也为逐渐升高态势, 高分化与中分化、低分化鳞癌间差异有显著性( $P = 0.001, 0.000$ ); T1~T2期喉鳞癌中NDRG1的表达阳性率高于T3~T4期喉鳞癌组织中的, 淋巴结未发生转移组中NDRG1的表达阳性率高于淋巴结发生转移组, 但差异均无显著性( $P > 0.05$ ); (2) 喉息肉与喉乳头状瘤、喉鳞癌中nm23蛋白表达差异有显著性( $P = 0.000$ ), T1~T2期喉鳞癌组织nm23蛋白表达高于T3~T4期( $P = 0.000$ ), 淋巴结未发生转移组中nm23蛋白表达明显高于淋巴结发生转移者( $P = 0.004$ ); 在高、中、低分化喉鳞癌中, nm23蛋白表达阳性率逐渐升高, 但差异无统计学意义( $P = 0.717$ ); (3) 喉鳞癌患者NDRG1蛋白表达越强, 患者死亡风险越大。结论: (1) NDRG1可能与喉鳞癌的发生、病理学分级和临床分期有关; (2) nm23低表达与喉鳞癌进展有关; (3) NDRG1蛋白表达增强有可能作为预测喉鳞癌患者预后不良的指标之一。

## 关键词

NDRG1, nm23, 喉鳞状细胞癌, 免疫组织化学, 预后

## Expression Characteristics of NDRG1 and nm23 in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma and Their Effects on the Patient's Prognosis

\*通讯作者。

文章引用: 庄利萍, 王开昕, 华海蓉, 王芳, 叶宏. NDRG1 及 nm23 在喉鳞状细胞癌中的表达特点及其对喉鳞癌患者预后的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(2): 4139-4150. DOI: 10.12677/acm.2024.142574

**Liping Zhuang<sup>1,2</sup>, Kaixin Wang<sup>3</sup>, Hairong Hua<sup>1</sup>, Fang Wang<sup>1</sup>, Hong Ye<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>Department of Pathology and Pathophysiology, School of Basic Medicine, Kunming Medical University, Kunming Yunnan

<sup>2</sup>Department of Pathology, Dujiangyan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Dujiangyan Sichuan

<sup>3</sup>Department of Pathology, Huazhong University of Science and Technology Union Shenzhen Hospital, Shenzhen Guangdong

Received: Jan. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Feb. 29<sup>th</sup>, 2024

**Abstract**

**Objective:** To analyze the expression characteristics of NDRG1 and nm23 proteins in laryngeal squamous cell carcinoma and their effects on the prognosis of laryngeal squamous cell carcinoma patients. **Methods:** Immunohistochemistry (IHC) and computer image analysis (IA) were used to observe the expression characteristics of NDRG1 and nm23 proteins in laryngeal polyps, laryngeal papilloma and laryngeal squamous cell carcinoma. Twenty-five patients with laryngeal squamous cell carcinoma were followed up to understand the influence of these two factors on the prognosis of the patients. **Results:** (1) The expression of NDRG1 protein was the weakest in laryngeal polyps. From laryngeal polyp to laryngeal papilloma to laryngeal squamous cell carcinoma, the positive rate of expression increased gradually, and there was a significant difference in comparison ( $P = 0.000$ ). The expression of NDRG1 also increased gradually in high, medium and low differentiated laryngeal squamous cell carcinoma, and there was significant difference between high differentiated and medium, low differentiated squamous cell carcinoma ( $P = 0.001, 0.000$ ). The expression of NDRG1 protein in T1~T2 stage laryngeal squamous cell carcinoma was higher than that in T3~T4 stage. The expression of NDRG1 protein in the group without lymph node metastasis was higher than that in the group with lymph node metastasis, but the differences were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). (2) There was significant difference in nm23 protein expression between laryngeal polyps and laryngeal papilloma, laryngeal squamous cell carcinoma ( $P = 0.000$ ). The expression of nm23 protein in T1~T2 stage laryngeal squamous cell carcinoma was higher than that in T3~T4 stage ( $P = 0.000$ ). The expression of nm23 protein in the group without lymph node metastasis was higher than that in the group with lymph node metastasis, and the differences were statistically significant ( $P = 0.004$ ). The expression of nm23 protein in laryngeal squamous cell carcinoma with high, medium and low differentiation was gradually decreased, and the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). (3) The higher expression of NDRG1 protein in patients with laryngeal squamous cell carcinoma, the greater risk of death. **Conclusions:** (1) The expression of NDRG1 may be related to the occurrence, pathological grade and clinical stage of laryngeal squamous cell carcinoma. (2) Low expression of nm23 is associated with the progression of laryngeal squamous cell carcinoma. (3) Enhanced expression of NDRG1 protein may be one of the poor prognostic indicators of laryngeal squamous cell carcinoma patients.

**Keywords**

**NDRG1 Protein, nm23 Protein, Laryngeal Squamous Cell Carcinoma, Immunohistochemistry, Prognosis**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

有报道[1]称, 预计 2022 年美国新发喉癌病例数是 12,470, 其中, 男性 9820, 女性 2650, 死亡病例数为 3820, 男性 3070, 女性 750; 而中国[2], 预计 2022 年新发喉癌病例数为 30,832, 男性 27,335, 女性 3497, 死亡病例数 16,939, 男性 14,404, 女性 2535, 故喉癌对人类的危害不容小觑。

N-myc 下游调节基因 1 (N-myc downstream regulated gene 1, NDRG1)在肿瘤发生和转移抑制中起重要作用[3] [4] [5] [6]。研究[7]显示其表达增强, 则细胞的增殖能力减弱, 在肿瘤中也如此, NDRG1 过表达会使细胞的增殖速度减低, 癌细胞的转移能力也随之降低, 因此, 可能是潜在的抑癌基因。

nm23 基因(non-metastatic 23rd gene)是 1988 年由 Steeg 等[8]首先发现和分离出来的。肿瘤中 nm23-H1 的低表达往往与不良预后相关[9] [10] [11] [12]。

目前, 关于喉鳞状上皮病变的不同阶段(喉息肉、喉乳头状瘤、喉鳞状细胞癌)关系比较的报道较少。为此, 本课题主要通过免疫组织化学的方法检测 NDRG1、nm23 在喉息肉、喉乳头状瘤、喉鳞状细胞癌中的表达, 同时探讨二者与喉癌患者预后之间的关系, 为喉鳞癌患者预后判断和治疗方案的选择提供一定的实验依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 材料

#### 2.1.1. 标本来源

样本选自昆明医科大学第二附属医院手术切除的临床资料完整的存档蜡块, 共 51 例。全部病例术前均未经放疗和化疗。其中喉息肉 15 例、喉乳头状瘤 11 例、喉鳞癌 25 例。4%中性甲醛固定标本, 常规石蜡包埋, 4  $\mu\text{m}$  连续切片。

喉癌患者的随访从病理报告确诊日期算起, 截止于 2008 年 12 月, 严格记录随访情况, 以电话方式进行, 喉鳞癌患者随访到 25 例, 失访 0 例; 随访结局定义为死亡。

#### 2.1.2. 主要试剂

NDRG1 即用型兔抗人多克隆抗体为瑞士 Fred T Bosman 教授馈赠(1:700)。nm23 即用型鼠抗人单克隆抗体、DAB 显色试剂盒、即用型非生物素免疫组化 EliVision™ plus 检测试剂盒等均为美国 Maxin 公司产品, 购自福州迈新生物技术有限公司。

### 2.2. 方法

#### 2.2.1. 免疫组化染色步骤

严格按试剂盒说明进行。每次实验均设立阳性对照及阴性对照。

NDRG1 和 nm23 的阳性着色定位于细胞质, 呈淡黄色~棕黄色, 散在分布于胞质内。以半定量积分法[13]判定结果。

#### 2.2.2. 统计学处理

应用 SPSS21.0 统计软件包, 半定量积分计数资料采用非参数秩和检验。多样本比较行 Kruskal-Wallis 检验, 两样本比较行 Mann-Whitney 检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义; 生存分析使用 Cox 回归模型。

## 3. 结果

### 3.1. 病例资料

25 例喉鳞癌样本, 8 例高分化, 11 例中分化, 6 例低分化。8 例淋巴结转移, 17 例无淋巴结转移。23 例男性, 2 例女性, 年龄 39~79 岁, 平均 62.12 岁。按 WHO 喉癌 TNM 分类标准[14]: 14 例 T1~T2

期, 11 例 T3~T4 期。

### 3.2. NDRG1 免疫组化检测结果

NDRG1 在喉息肉中表达最弱, 阳性细胞主要分布于颗粒细胞层和角化层; 从喉息肉→喉乳头状瘤→喉鳞癌的表达阳性率有逐渐升高趋势(见图 1~3), 两两比较差异有统计学意义( $P = 0.000$ ); 高、中、低分化喉鳞癌组织中 NDRG1 表达也为逐渐升高态势, 高分化与中分化、低分化鳞癌间差异有显著性( $P = 0.001$ ,  $P = 0.000$ ); 在 T1-T2 期喉鳞癌组织中的表达高于 T3~T4 期中的表达, 淋巴结未发生转移组中 NDRG1 的表达高于淋巴结发生转移组的, 但均无统计学意义( $P > 0.05$ ), 见表 1, 表 2 和图 4~7。

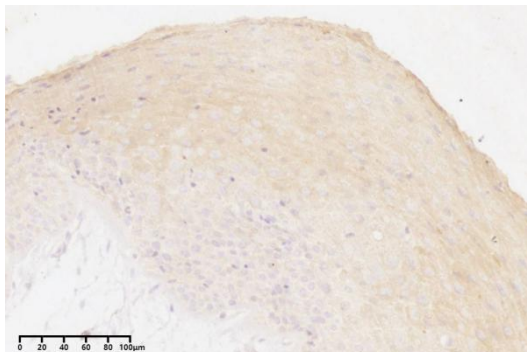


Figure 1. IHC Expression of NDRG1 protein in laryngeal polypus  
图 1. NDRG1 在喉息肉中的表达 IHC

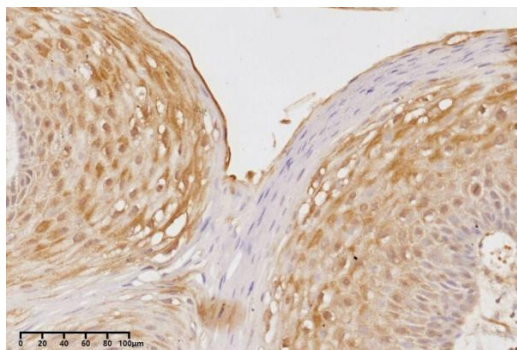


Figure 2. IHC Expression of NDRG1 protein in laryngeal papilloma  
图 2. NDRG1 在喉乳头状瘤中的表达 IHC

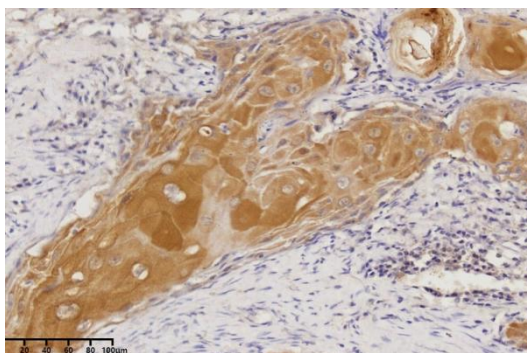


Figure 3. IHC Expression of NDRG1 protein in laryngeal Squamous Cell carcinoma  
图 3. NDRG1 在鳞癌中的表达 IHC

**Table 1.** Expression of NDRG1 protein in laryngeal polyps, laryngeal papilloma and laryngeal squamous cell carcinoma (n)  
**表 1.** NDRG1 蛋白在喉息肉、喉乳头状瘤及喉鳞状细胞癌中的表达(n)

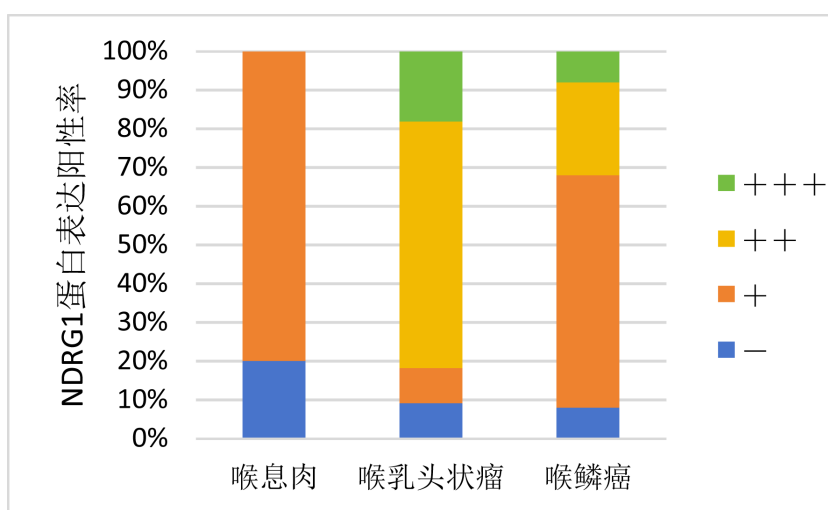
分组	例数	NDRG1 蛋白表达				P 值
		-	+	++	+++	
喉息肉	15	3	12	0	0	0.000*, 0.000**
喉乳头状瘤	11	1	1	7	2	0.000 <sup>▲</sup>
喉鳞癌	25	2	15	6	2	

检验水准  $\alpha = 0.017$ 。\*喉息肉与喉乳头状瘤比较，\*\*喉息肉与喉鳞癌比较，<sup>▲</sup>喉乳头状瘤与喉鳞癌比较。

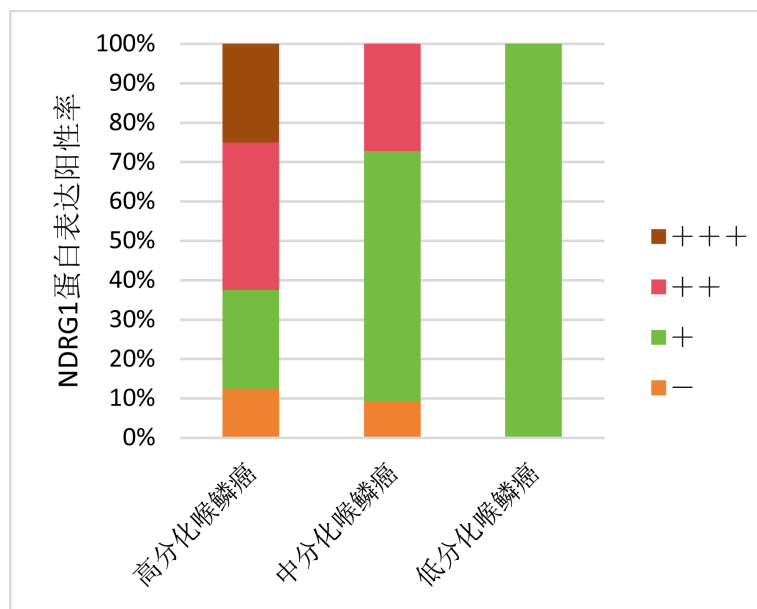
**Table 2.** Relationship between NDRG1 protein expression and different clinicopathologic parameters in laryngeal squamous cell carcinoma (n)  
**表 2.** NDRG1 蛋白表达与喉鳞癌不同临床病理参数之间的关系(n)

临床病理参数	例数	NDRG1 蛋白表达				P 值
		-	+	++	+++	
分化程度						
高分化	8	1	2	3	2	0.001*, 0.000**
中分化	11	1	7	3	0	0.032 <sup>■</sup>
低分化	6	0	6	0	0	
临床分期						
T1~T2	16	1	10	4	1	0.670
T3~T4	9	1	5	2	1	
颈淋巴结转移						
(+)	8	2	4	2	0	0.126
(-)	17	0	11	4	2	

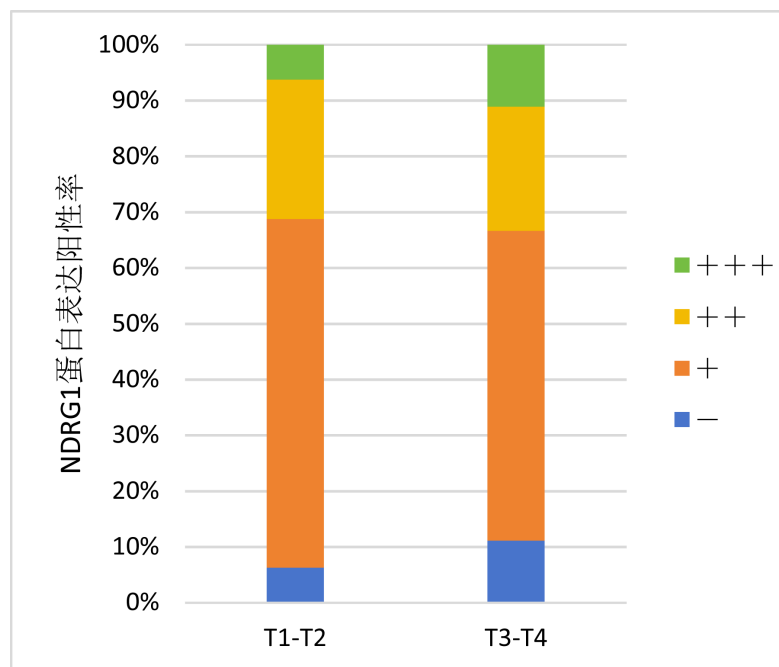
检验水准  $\alpha = 0.017$ 。\*高分化与中分化喉鳞癌比较，\*\*高分化与低分化喉鳞癌比较，<sup>■</sup>中分化与低分化喉鳞癌比较。



**Figure 4.** Expression of NDRG1 protein in laryngeal polyps, laryngeal papilloma and laryngeal squamous cell carcinoma  
**图 4.** NDRG1 蛋白在喉息肉、喉乳头状瘤和喉鳞癌中的表达



**Figure 5.** Relationship between NDRG1 protein and differentiation degree of laryngeal squamous cell carcinoma  
**图 5.** NDRG1 蛋白与喉鳞癌分化程度的关系

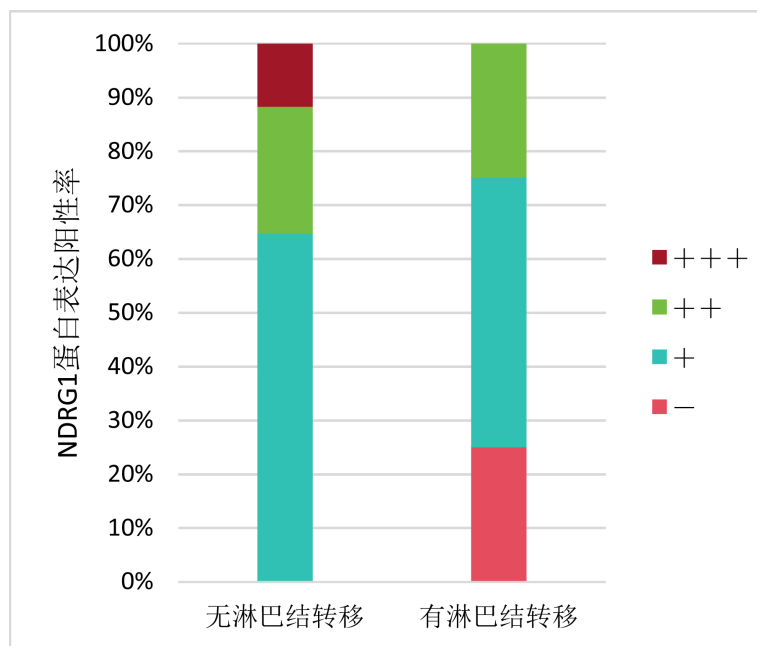


**Figure 6.** Relationship between NDRG1 protein and clinical stage in laryngeal squamous cell carcinoma  
**图 6.** NDRG1 蛋白与喉鳞癌患者临床分期的关系

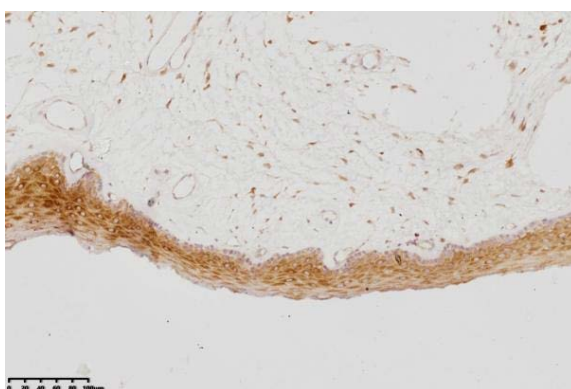
### 3.3. nm23 蛋白免疫组化检测结果

nm23 在喉息肉(见图 8)中表达阳性率最高, 喉息肉与喉乳头状瘤(见图 9)、喉鳞癌(见图 10)组中表达相比, 差异有统计学意义( $P = 0.000$ ); T1~T2 期喉鳞癌组织 nm23 蛋白表达高于 T3~T4 期喉鳞癌组织( $P = 0.000$ ), 无淋巴结转移喉鳞癌组织中 nm23 蛋白表达明显高于伴有淋巴结转移的喉鳞癌组织( $P = 0.004$ ); 在高、中、低分化喉鳞癌 nm23 蛋白表达逐渐升高, 但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )见表 3, 表 4 及图 11~14。

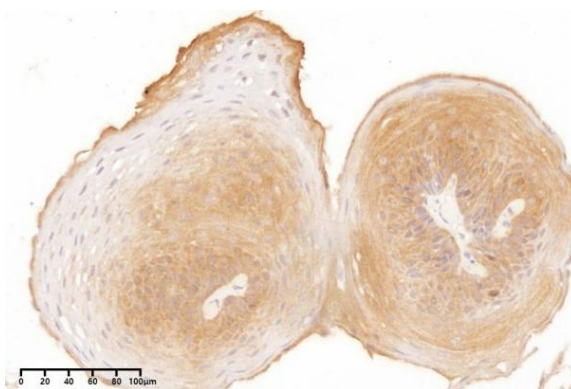




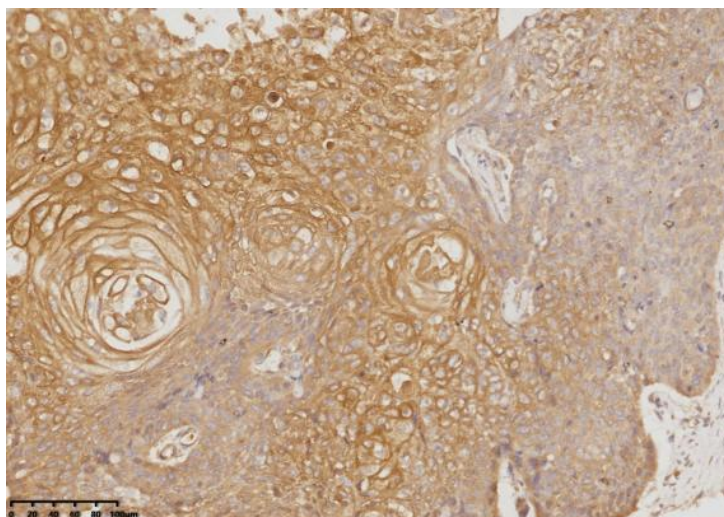
**Figure 7.** Relationship between NDRG1 protein and lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma  
**图 7.** NDRG1 蛋白与喉鳞癌淋巴结转移的关系



**Figure 8.** IHC Expression of nm23 protein in laryngeal polypus  
**图 8.** nm23 在喉息肉中的表达 IHC



**Figure 9.** IHC Expression of nm23 protein in laryngeal papilloma  
**图 9.** nm23 在喉乳头状瘤中的表达 IHC



**Figure 10.** IHC Expression of nm23 protein in laryngeal squamous cell carcinoma  
**图 10.** nm23 在鳞癌中的表达 IHC

**Table 3.** Expression of nm23 protein in laryngeal polyps, laryngeal papilloma and laryngeal squamous cell carcinoma (*n*)  
**表 3.** nm23 蛋白在喉息肉、喉乳头状瘤及喉鳞状细胞癌中的表达(*n*)

分组	例数	nm23 蛋白表达				P 值
		—	+	++	+++	
喉息肉	15	4	1	7	3	0.000*, 0.000**
喉乳头状瘤	11	4	7	0	0	0.368 <sup>▲</sup>
喉鳞癌	25	7	17	1	0	

检验水准  $\alpha = 0.017$ 。\*喉息肉与喉乳头状瘤比较，\*\*喉息肉与喉鳞癌比较，<sup>▲</sup>喉乳头状瘤与喉鳞癌比较。

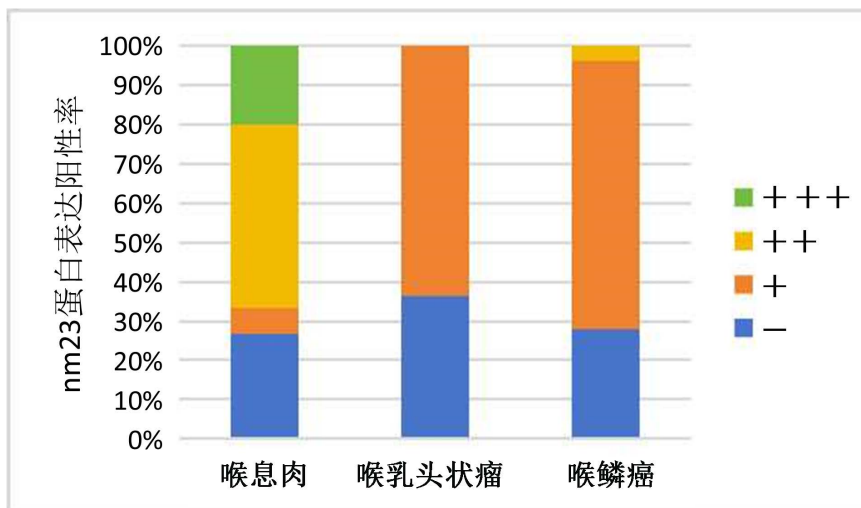
**Table 4.** Relationship between nm23 protein expression and different clinicopathologic parameters in laryngeal squamous cell carcinoma (*n*)

**表 4.** nm23 蛋白表达与喉鳞癌不同临床病理参数之间的关系(*n*)

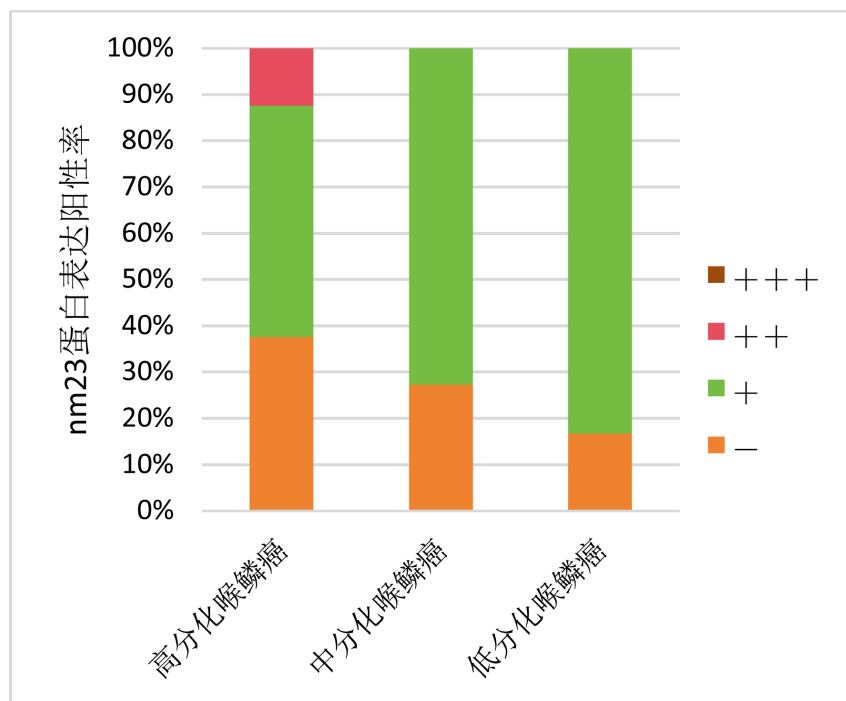
临床病理参数	例数	nm23 蛋白表达				P 值
		-	+	++	+++	
分化程度						
高分化	8	3	4	1	0	
中分化	11	3	8	0	0	0.717
低分化	6	1	5	0	0	
临床分期						
T1~T2	16	0	15	1	0	0.000
T3~T4	9	7	2	0	0	
颈淋巴结转移						
(+)	8	5	3	0	0	0.004
(-)	17	2	14	1	0	

检验水准  $\alpha = 0.05$ 。





**Figure 11.** Expression of nm23 protein in laryngeal polyps, laryngeal papilloma and laryngeal squamous cell carcinoma  
**图 11.** nm23 蛋白在喉息肉、喉乳头状瘤和喉鳞癌中的表达

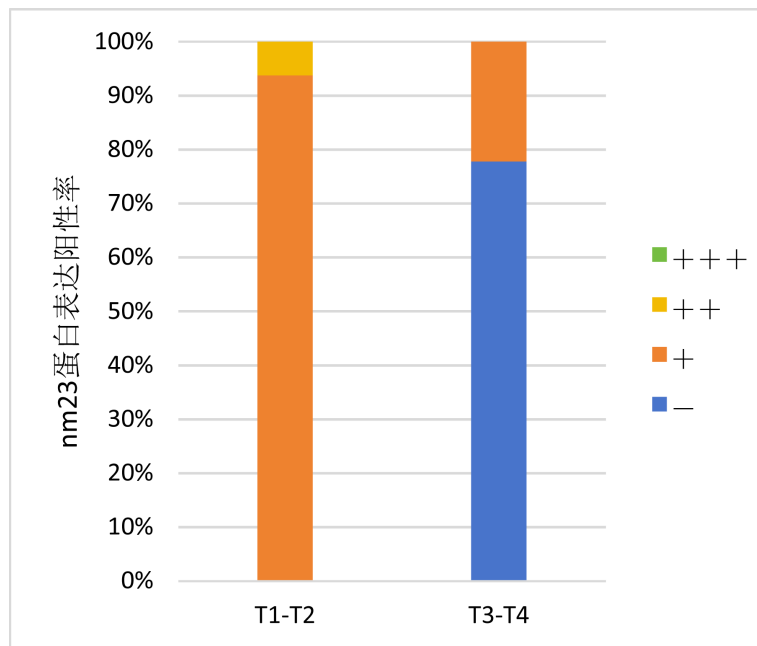


**Figure 12.** Relationship between nm23 protein and differentiation degree of laryngeal squamous cell carcinoma  
**图 12.** nm23 蛋白与喉鳞癌分化程度的关系

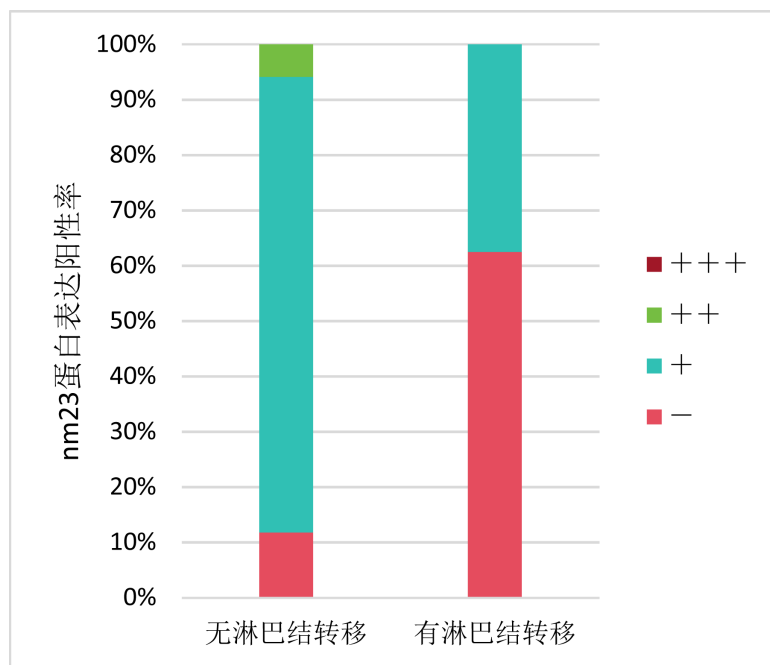
### 3.4. 生存分析

纳入生存分析的病例数共 25 例，生存 11 人，死亡 14 人。Cox 回归分析删除案例中，带有缺失值的案例、带有负时间的案例、层中最早事件之前删失的案例均为 0。

将患者生存时间的影响因素采用 Cox 回归分析，协变量为患者性别、临床分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移与否、NDRG1 和 nm23 表达情况，采用向后进行变量逐步筛选，结果显示 NDRG1 表达是影响喉鳞癌患者预后的因素。NDRG1 表达越强，患者死亡风险越大。见表 5。



**Figure 13.** Relationship between nm23 protein and clinical stage in laryngeal squamous cell carcinoma  
**图 13.** nm23 蛋白与喉鳞癌患者临床分期的关系



**Figure 14.** Relationship between nm23 protein and lymph node metastasis in laryngeal squamous cell carcinoma  
**图 14.** nm23 蛋白与喉鳞癌淋巴结转移的关系

**Table 5.** Multivariate COX proportional hazards regression model  
**表 5.** 多因素 COX 比例风险回归模型

影响因素	$\beta$	SE	Wald	P	RR	95%CI
NDRG1 表达	1.670	0.461	13.131	0.000	5.311	2.152~13.104

## 4. 讨论

### 4.1. NDRG1 与肿瘤

NDRG1 是 N-myc 下调基因家族成员, 属于  $\alpha/\beta$  水解酶超家族, 但不存在水解催化位点。不同的生理和病理条件(缺氧、细胞分化、重金属、N-myc、瘤变)调节 NDRG1 的转录、mRNA 的稳定性和翻译[15]。NDRG1 的调节性表达与人类肿瘤的进展有关[5], NDRG1 在食管鳞癌[16] [17]、乳腺癌[18]、胶质瘤[19] [20]等组织中呈低表达则预后差, 而 NDRG1 过表达与肝细胞肝癌整体预后不良有关[7], 口腔鳞癌[21]、结直肠癌[22]等组织中 NDRG1 又为高表达, 故 NDRG1 在肿瘤中的作用尚存在争议。

本实验研究显示 NDRG1 在喉息肉、喉乳头状瘤、喉鳞癌中的表达差异有显著性, 提示 NDRG1 与喉鳞癌的发生有关。NDRG1 在高、中、低分化喉鳞癌中的表达逐渐升高, T3~T4 期比 T1~T2 期中的表达低, 且差异有统计学意义, 表明 NDRG1 与喉鳞癌的病理学分级、临床分期有关, 提示 NDRG1 表达的强弱有可能作为判断喉鳞癌患者预后的指标之一。

### 4.2. nm23 与肿瘤

非转移第 23 基因(non-metastatic 23rd gene, nm23 基因)是 1988 年由 Steeg [8]等用消减杂交法从 7 个转移潜能不同的 K-1735 黑色素瘤细胞系中首先发现和分离出来的。在人类上皮性肿瘤(黑色素瘤、乳腺癌、结肠癌和肝癌)中, 观察到 nm23 表达的丢失, 在其他类型的肿瘤中, 如神经母细胞瘤, nm23 的表达与癌症的侵袭性直接相关。目前, 临床研究最多的是 nm23 基因 9 个家族成员中的 nm23-H1 基因和 nm23-H2 基因, 而与人类肿瘤相关的主要是 nm23-H1 亚型。nm23 基因的编码产物为二磷酸核苷激酶(NDPK), 参与体内 NTP 的生成, 在细胞分化、信号传导及细胞骨架等形成中起调节作用, 并涉及诸如分化、转移播散等多种生理、病理过程[23]。nm23-H1 蛋白与肿瘤细胞的转移潜能有关, 其在肿瘤中的低表达通常意味着预后不良[10] [11]。nm23-H1 核表达可作为确定复发风险较高喉癌患者的预后标志物[10] [24]。

我们课题组实验结果显示, 喉息肉中 nm23 的表达强于喉乳头状瘤和喉鳞癌的, 差异有统计学意义, 提示 nm23 与喉鳞状上皮肿瘤的发生有关; T1~T2 期喉鳞癌组织 nm23 蛋白表达高于 T3~T4 期, 颈淋巴结未出现转移者 nm23 蛋白表达明显高于颈淋巴结发生转移者, 且均有显著性差异, 提示 nm23 基因低表达与喉鳞癌进展有关。

### 4.3. COX 回归分析

COX 回归分析显示 NDRG1 蛋白表达的强度是影响喉鳞癌患者的预后因素, NDRG1 蛋白表达越强, 患者死亡风险越大。COX 回归分析显示的却是 nm23 蛋白表达的强弱不是影响喉鳞癌患者预后的因素, 笔者考虑可能与其他因素有关, 后续将扩大样本量继续进行研究。

## 基金项目

国家自然科学基金资助项目(81260361); 云南省科技厅 - 昆明医科大学应用基础研究联合专项资金(202101AY070001-048); 昆明医学院研究生创新基金项目(KM2007J08)。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Kimberly, D., Miller, K.D., Fuchs, H.E., *et al.* (2022) Cancer Statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **72**, 7-33. <https://doi.org/10.3322/caac.21708>
- [2] Xia, C.F., Dong, X.S., Li, H., *et al.* (2022) Cancer Statistics in China and United States, 2022: Profiles, Trends, and Determinants. *Chinese Medical Journal*, **135**, 584-590. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000002108>
- [3] 王震, 王国英, 王芳. 分化相关基因 NDRG1 与肿瘤[J]. 中华病理学杂志, 2003, 32(2): 162-164.

- [4] He, Y.-X., Shen, H., Ji, Y.-Z., *et al.* (2022) N-myc Downstream Regulated Gene 1 Inhibition of Tumor Progression in Caco2 Cells. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, **14**, 2313-2328. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v14.i12.2313>
- [5] Chang, J.W., Lo, Y.Z.H., Alenizi, S., *et al.* (2023) Re-Shaping the Pancreatic Cancer Tumor Microenvironment: A New Role for the Metastasis Suppressor NDRG1. *Cancers*, **15**, 2779-2803. <https://doi.org/10.3390/cancers15102779>
- [6] Deng, Z. and Richardson, D.R. (2023) The Myc Family and the Metastasis Suppressor NDRG1: Targeting Key Molecular Interactions with Innovative Therapeutics. *Pharmacological Reviews*, **75**, 1007-1035. <https://doi.org/10.1124/pharmrev.122.000795>
- [7] Yin, X., Yu, H. and He, X.K. (2022) Prognostic and Biological Role of the N-Myc Downstream-Regulated Gene Family in Hepatocellular Carcinoma. *World Journal of Clinical Cases*, **10**, 2072-2086. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i7.2072>
- [8] Geleta, B., Tout, F.S., Syer Choon Lim, S.C., *et al.* (2022) Targeting Wnt/Tenascin C-Mediated Cross Talk between Pancreatic Cancer Cells and Stellate Cells via Activation of the Metastasis Suppressor NDRG1. *Journal of Biological Chemistry*, **298**, Article ID: 101608. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101608>
- [9] Steeg, P.S., Bevilacqua, G., Kopper, L., *et al.* (1988) Evidence for a Novel Gene Associated with Low Tumor Metastasis Potential. *Journal of the National Cancer Institute*, **80**, 200-204. <https://doi.org/10.1093/jnci/80.3.200>
- [10] Lionello, M., Blandamura, S., Lovato, A., *et al.* (2013) A High Nuclear nm23-H1 Expression Is Associated with a Better Prognosis in Elderly Patients with Laryngeal Carcinoma. *Acta Oto-Laryngologica*, **133**, 874-880. <https://doi.org/10.3109/00016489.2013.777159>
- [11] Marioni, G., Cappellesso, R., Ottaviano, G., *et al.* (2018) Nuclear Nonmetastatic Protein 23-H1 Expression and Epithelial-Mesenchymal Transition in Laryngeal Carcinoma: A Pilot Investigation. *Head & Neck*, **40**, 2020-2028. <https://doi.org/10.1002/hed.25188>
- [12] Na, L., Li, C.M., Zhang, N., *et al.* (2023) Effects of NM23 Transfection of Human Gastric Carcinoma Cells in Mice. *Open Life Sciences*, **18**, No .1. <https://doi.org/10.1515/biol-2022-0610>
- [13] 沈红, 华海蓉, 高丽萍, 等. LEA、CDw75 在大肠腺癌组织中的表达及其临床意义[J]. 昆明医科大学学报, 2022, 43(7): 9-17.
- [14] EI-Naggar, A.K., Chan, J.K.C., Grandis, J.R., *et al.* (2017) World Health Organization Classification of Tumors. WHO Classification of Head and Neck Tumors. 4th Edition, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
- [15] Lachat, P., Shaw, P., Gebhard, S., *et al.* (2002) Expression of NDRG1, a Differentiation-Related Gene, in Human Tissues. *Histochemistry and Cell Biology*, **118**, 399-408. <https://doi.org/10.1007/s00418-002-0460-9>
- [16] 贺付成, 张岚, 高冬玲, 等. 食管鳞癌组织中 NDRG1 mRNA 和蛋白的表达[J]. 郑州大学学报(医学版), 2006, 41(3): 396-398.
- [17] Ando, T., Ishiguro, H., Kimura, M., *et al.* (2006) Decreased Expression of NDRG1 Is Correlated with Tumor Progression and Poor Prognosis in Patients with Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Diseases of the Esophagus*, **19**, 454-458. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2006.00618.x>
- [18] Abascal, M.F., Elia, A., Alvarez, M., *et al.* (2022) Progesterone Receptor Isoform Ratio Dictates Antiprogestin/Progestin Effects on Breast Cancer Growth and Metastases: A Role for NDRG1. *International Journal of Cancer*, **150**, 1481-1496. <https://doi.org/10.1002/ijc.33913>
- [19] Sun, B.Q., Chu, D.K., Li, W., *et al.* (2009) Decreased Expression of NDRG1 in Glioma Is Related to Tumor Progression and Survival of Patients. *Journal of Neuro-Oncology*, **94**, 213-219. <https://doi.org/10.1007/s11060-009-9859-7>
- [20] Said, H.M., Stein, S., Hagemann, C., *et al.* (2009) Oxygen-Dependent Regulation of NDRG1 in Human Glioblastoma Cells *in Vitro* and *in Vivo*. *Oncology Reports*, **21**, 237-246.
- [21] Chang, J.T., Wang, H.M., Chang, K.W., *et al.* (2005) Identification of Differentially Expressed Genes in Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC): Overexpression of NPM, CDK1 and NDRG1 and Underexpression of CHES1. *International Journal of Cancer*, **114**, 942-949. <https://doi.org/10.1002/ijc.20663>
- [22] Wang, Z., Wang, F., Wang, W.Q., *et al.* (2004) Correlation of N-Myc Downstream-Regulated Gene 1 Overexpression with Progressive Growth of Colorectal Neoplasm. *World Journal of Gastroenterology*, **10**, 550-554. <https://doi.org/10.3748/wjg.v10.i4.550>
- [23] Boissan, M., Dabernat, S. and Peuchant, E. (2009) The Mammalian Nm23/NDPK Family: From Metastasis Control to Cilia Movement. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **329**, 51-62. <https://doi.org/10.1007/s11010-009-0120-7>
- [24] Marioni, G., Ottaviano, G., Filippis, C.D., *et al.* (2019) Nuclear Expression of Onco-Suppressors nm23-H1 and Maspin Are Associated with Lower Recurrence Rate in Laryngeal Carcinoma. *American Journal of Otolaryngology*, **40**, 224-229. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2018.11.007>