

影响鼻咽癌放疗敏感性相关基因研究进展

林康杰^{1,2}, 杨小敏²

(1.广东医科大学耳鼻喉头颈外科, 广东 湛江 524000;

2.惠州市中心人民医院耳鼻喉头颈外科, 广东 惠州 516000)

摘要:鼻咽癌大多数为低分化鳞癌, 首选放射治疗, 但仍存在放疗效果不理想情况。近些年来许多研究发现鼻咽癌放射治疗中基因表达水平的变化对预测鼻咽癌内在放疗敏感度具有潜在价值, 现已成为研究鼻咽癌放射敏感度的重要研究方向。从分子水平探讨影响鼻咽癌放疗敏感性因素, 寻找更多预测鼻咽癌放疗敏感性的敏感指标以和提高放疗敏感度的分子靶向治疗药物, 为提高鼻咽癌放射治疗的治愈率, 降低患者复发率提供依据。本文将对近些年来对影响鼻咽癌放疗敏感性相关基因研究进展做一综述。

关键词:鼻咽癌; 鳞癌; 放疗敏感性; 基因

中图分类号: R739.63

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.22.009

文章编号: 1006-1959(2018)22-0026-06

Advances in Research on Genes Related to Radiotherapy Sensitivity of Nasopharyngeal Carcinoma

LIN Kang-jie^{1,2}, YANG Xiao-min²

(1.Department of Otorhinolaryngology, Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, China;

2.Department of Otorhinolaryngology, Huizhou Central People's Hospital, Huizhou 516000, Guangdong, China)

Abstract: Most nasopharyngeal carcinoma are poorly differentiated squamous cell carcinoma and radiotherapy is the first choice, but the effect of radiotherapy is not satisfactory. In recent years, many studies have found that the change of gene expression level in radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma has potential value in predicting the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma, and has become an important research direction in the study of radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma. We aim to explore the factors affecting the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma at molecular level, and to find more sensitive indexes to predict the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma and molecular targeted therapy drugs to improve the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma, in order to improve the cure rate of radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma and to provide the basis of reducing the recurrence rate of patients. This article reviews the recent advances in the study of genes associated with radiotherapy sensitivity in nasopharyngeal carcinoma.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma; Squamous cell carcinoma; Radiosensitivity; Gene

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国长江以南地区甚至东南亚其他国家常见的头颈部恶性肿瘤, 其发病率和死亡率均居头颈部恶性肿瘤之首。因鼻咽癌发病部位隐匿, 早期症状不明显, 大多数患者以颈部肿物或涕中带血为主要症状到医院就诊时, 已处于中晚期。此时放射治疗敏感性成为鼻咽癌治疗及预后的一个关键点。研究表明^[1], 肿瘤细胞经过长期的放射线照射之后, 某些基因、蛋白质等出现表达异常, 即放疗的同时引起癌细胞发生了适应性改变以抵抗放射线的杀伤, 从而产生放疗抵抗, 影响放疗效果, 最终导致肿瘤复发、转移。因此, 研究影响鼻咽癌放疗敏感性相关基因以寻找相应的分子靶向治疗药物、预测和提高 NPC 的放疗敏感性、

降低其放疗抵抗性等多种治疗手段, 对改善 NPC 治疗预后具有重要意义。而放射敏感性与肿瘤细胞凋亡相关, 放疗治疗主要目的是破坏 DNA 导致细胞凋亡, 凋亡指数(AI)越高的细胞对放射抵抗性越小, 放疗治疗效果也越好, 因此促进肿瘤细胞凋亡已作为恶性肿瘤放疗增敏的重要研究方向, 现就相关研究综述如下。

1 降低放疗敏感性的相关基因

1.1 TNFAIP3 基因 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3(tumor necrosis factor alpha induced protein 3, TNFAIP3)在机体内的多种免疫、炎症反应、应激、细胞增殖和凋亡中发挥重要调控作用与 NF- κ B 信号通路相关, 其主要通过抑制 NF- κ B 的活化和肿瘤坏死因子介导的细胞凋亡发挥上述作用^[2]。研究发现 TNFAIP3 在低分化鼻咽癌, 皮肤鳞状细胞癌、肝癌、乳腺癌、胆管癌等多种肿瘤组织中表达水平明显增高,

作者简介: 林康杰(1991.9-), 男, 广东揭阳人, 硕士研究生, 研究方向: 耳鼻喉头颈

通信作者: 杨小敏(1963.8-), 男, 广东惠州人, 本科, 主任医师, 耳鼻喉头颈外科教授, 研究方向: 耳鼻喉头颈

且与肿瘤的分化程度、临床分期、远处转移、放疗敏感性密切相关。TNFAIP3 mRNA 在放疗敏感性差的鼻咽癌患者表达显著高于放疗敏感的鼻咽癌患者。在放疗抵抗鼻咽癌患者中, TNFAIP3 mRNA 的表达量与 TNM 分期大小和有无远处转移呈明显正相关, 即 TNM 分期越大或远处转移, TNFAIP3 mRNA 的表达量越高^[9]。TNFAIP3 通过抑制 NF- κ B 活性与阻断 TNF 促进鼻咽癌组织的多种免疫炎症相关细胞产生炎症刺激因子、细胞生长因子、降解基质的酶类, 减弱肿瘤细胞之间的黏附性, 促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。在放疗过程中损伤癌细胞 DNA, NF- κ B 主要通过激活细胞内生存相关的信号通路参与了调控放疗中 DNA 损坏修复过程, 最后引起 DNA 分子中单个碱基突变和 TNFAIP3 单核苷酸多态性的形成, 过度产生的细胞生长因子和炎症刺激因子的持续的作用最后导致了自身免疫功能紊乱。由于自身免疫功能紊乱, 肿瘤细胞得以在多种细胞生长因子作用下保持持续增殖^[9]。因此, TNFAIP3 基因是通过多种途径影响机体免疫炎症反应进而导致鼻咽癌细胞放疗敏感性改变。

1.2 原癌基因 c-Met 间质表皮转化因子 (cellular-mesenchymal to epithelial transition factor, c-Met) 基因是编码肝细胞生长因子的跨膜受体的一种原癌基因, 表达的 c-Met 与肝细胞生长因子有高度亲和性, 被活化后能与肝细胞生长因子(HGF)结合, 进而调节机体内各种细胞的增殖、分化和侵袭。若 c-Met 过表达, c-Met 基因扩增和 c-Met 基因突变会使 HGF/c-Met 信号通路过度活化, 会导致机体内肿瘤细胞的进一步发生发展甚至转移。有实验研究表明, 放疗治疗过程中射线可激活肿瘤细胞内的 HGF/c-Met 信号通路, 引起癌细胞发生了适应性改变以抵抗放射线的杀伤^[6,7]。另一方面, De Bacco F 等研究发现, 当放射线照射肿瘤细胞时, 会激活细胞内所谓的 DNA 损伤感受器-共济失调毛细血管扩张突变基因 (ataxiatangiectasia-mutated gene, ATM), 进而激活 NF- κ B 转录因子, 使 Met 基因得以扩增, 最后导致多种肿瘤细胞发生增殖侵袭转移与出现放疗敏感性下降^[7]。Liu T 等利用 RNA 干扰技术或者 c-Met 酪氨酸激酶抑制剂阻断 HGF/c-Met 信号通路后, 可增高肿瘤细胞放疗敏感性^[8,9]。Kim Y 等将研究具体到鼻咽癌发现, 鼻咽癌患者癌细胞的复发、淋巴结远处转移以及放疗治疗不良预后与 c-Met 的表达量呈正相关^[10,11]。在放射线照射下, 肿瘤细胞中 c-Met 过表

达并随时间延长而积累, 进而激活肿瘤细胞中 HGF/c-Met 信号通路及其下游信号分子^[6,12], 促进肿瘤细胞上皮-间质转化改变^[13], 发生上述改变后肿瘤细胞之间的膜黏连蛋白 E-cadherin 表达会减少, 释放入细胞核内的 β -catenin 增多, 继而活化了 Wnt/ β -catenin 信号通路, 继而参与调控肿瘤细胞周期与凋亡^[14,15], 导致肿瘤细胞发生获得性放疗抵抗。既往研究也已证实 Wnt/ β -catenin 信号通路激活可以降低鼻咽癌放疗敏感性^[16]。因此, c-Met 基因在放射过程中通过 HGF/c-Met 信号通路引起下游信号分子, 而引起细胞周期改变, 最后引起鼻咽癌放疗敏感性降低。

1.3 Mn-SOD 基因 目前已有研究支持自由基能致癌的观点^[17]。自由基可以断裂细胞核内的 DNA 双链结构, 致使基因发生多种畸变, 机体为了避免遗传物质遭到自由基破坏, 产生相应的保护机制-自由基清除防御系统。超氧化物歧化酶(SOD)家族是唯一能将超氧阴离子进一步转化为无害的过氧化氢的活性氧自由基清除剂, 其中由 Mn-SOD 基因翻译合成的锰超氧化物歧化酶(Mn-SOD)是主要存在于需氧细胞的线粒体中主要的酶性自由基清除剂, 甚至能够清除由放射辐射刺激机体产生的氧自由基, 最终维持机体内氧化还原动态平衡。放疗产生的活性氧可激活 NF- κ B 通路, 从而增加 Mn-SOD 清除活性氧自由基能力, 减少其导致的染色体畸变, 进而减轻肿瘤细胞的辐射氧化损伤^[18]。Arora H 等^[19]研究发现, 当抑制 NF- κ B 信号通路时, 肿瘤放疗敏感度增高, 抑制 NF- κ B 活性时, 可以提高肿瘤细胞放射凋亡率。在放疗过程中肿瘤细胞内线粒体功能表现活跃, 其中线粒体内的 Mn-SOD 基因表达及其表达产物功能活动增加, Mn-SOD 清除氧自由基能力增强, 保护肿瘤细胞免受氧自由基的损伤。在放疗敏感性差的鼻咽癌细胞中线粒体的功能活动表现更为活跃, Mn-SOD 放射激活阈值低^[20]。邓香群等^[20]实验中, 鼻咽癌在放疗过程中放疗抵抗组与放疗敏感组对比 Mn-SOD 基因有明显的表达改变, 且在放疗敏感性差的鼻咽癌中, Mn-SOD 基因还参与了鼻咽癌细胞的侵袭和转移, 抑制 Mn-SOD 的表达可以阻碍鼻咽癌放疗敏感性下降。总之, 鼻咽癌放疗敏感性降低与其放疗过程中抗氧化能力增强有关。

1.4 GRP78 基因 GRP78 基因表达的葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulated protein78, GRP78)是存在于内质网中的分子伴侣, 在多种应激情况下诱导表达,

维持应激状态(如射线照射)下继续合成蛋白,从而维持细胞内环境稳态,具有影响内质网功能的刺激均能诱导 GRP78 的表达,以起到保护应激细胞作用^[22]。射线照射能使 DNA 分子和蛋白质发生损伤,导致细胞合成多种有机分子的质与量发生变化,影响细胞的生存。但在放疗敏感性差的鼻咽癌细胞中内质网蛋白合成功能活跃,比如应激相关蛋白 GRP78,表达增加的 GRP78 蛋白可参与放射受损的蛋白质修饰、折叠和转运,且能维持机体在应激状态下内质网持续合成蛋白,提高鼻咽癌细胞应激生存能力,导致鼻咽癌放疗敏感性下降^[23]。另外,GRP78 的表达提高肿瘤细胞免疫逃逸、肿瘤细胞抗凋亡和抵抗多种治疗的能力。Lee E 等^[24]研究发现,GRP78 的表达能够抑制多种肿瘤细胞凋亡并促进肿瘤的耐药、复发及转移。GRP78 也可成为某些肿瘤细胞膜的膜受体,参与肿瘤的发生发展和转移等相关信号通路的形成。GRP78 基因上的一个增强子,能被放疗造成局部组织低氧、缺氧等影响而诱导转录加之肿瘤细胞 DNA 在放疗缺氧情况下损伤位点的不固定性,导致肿瘤细胞出现放疗敏感性降低,所以在放疗缺氧的情况下,一些肿瘤细胞发生凋亡,另一些适应了放疗缺氧应激进一步发生增殖并出现转移,最终表现为放疗效果变差。张芳芳等^[25]发现,通过放射及重金属复合物形式等治疗途径可增加鼻咽癌细胞内的 GRP78 表达,高表达的 GRP78 的鼻咽癌细胞放射照射下存活能力更强,即鼻咽癌细胞放疗敏感性变差。所以,GRP78 在维持蛋白质合成与蛋白质修复、抑制细胞凋亡、成为膜受体层面上,提高放射损伤、放射缺氧应激能力。

2 增强放疗敏感性的相关基因

2.1 E1A 基因 腺病毒 5 型早期区 1A(AdSEIA)基因是新近于人腺病毒发现的一种具抑制肿瘤功能的基因。E1A 基因除了能抑制部分癌基因(如 HER-2/neu 基因),还能增强多种抑癌基因(例如 p53 基因)的表达,进而影响癌细胞对放、化疗抵抗性^[26,27]。E1A 提高肿瘤细胞对化疗药物、射线及诱导凋亡细胞因子的敏感性,转染了 E1A 基因的肿瘤细胞射线照射后其生长率明显低于未转染肿瘤细胞,DNA 射线照射损伤程度及细胞凋亡比例也明显高于未转染细胞。肖华平等^[28]将 E1A 基因转染入人鼻咽癌细胞系 CNE2 成功后,观察发现,转染后的鼻咽癌细胞较对照组放射敏感性显著提高,且出现 G₂+M 期阻滞及 wtp53 高表达,而对放射呈明显抗性的 S 期细

胞减少。Chougule PB 等^[29]发现当肿瘤细胞大多数停滞于 G₂+M 期时,可增加肿瘤细胞放射敏感性。周蓉蓉等^[30]实验研究发现 E1A 基因能够明显抑制人鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤的生长,能够显著增加人鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤对放射的敏感性。Sanehez 等^[31]推测 E1A 引起的凋亡是 p53 依赖性的且 E1A 能使细胞损伤的药物和射线敏感性提高 4~10 倍。王晓雷等^[32]亦报道了 E1A 基因对头颈部淋巴结转移鳞癌细胞放射治疗具有增强敏感性的作用。总之,E1A 基因通过细胞周期调控引起肿瘤细胞 G₂+M 期阻滞以及提高 p53 基因表达从而促进 CNE-2 细胞射线照射后细胞凋亡,表现为细胞放射敏感性增加。另外有研究表明,用腺病毒(Ad-E1A)载体转染 E1A 基因进入鼻咽癌 CNE-2Z 细胞后,E1A 还可以通过抑制内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达来抑制肿瘤微血管的形成,从而减少鼻咽癌细胞生长及合成放疗抵抗所需物质,进而提高鼻咽癌细胞放疗敏感性^[30,33]。

2.2 maspin 基因 Maspin 是丝氨酸蛋白酶抑制剂(serpins)超家族的中一员。Maspin 蛋白是一种具有抑瘤活性的丝氨酸蛋白酶抑制剂,能抑制多种肿瘤细胞生长并促进肿瘤细胞凋亡。其抑瘤作用主要通过以下几个方面:抑制肿瘤新生血管形成、诱导肿瘤细胞凋亡、增加肿瘤细胞黏附性、抑制肿瘤细胞的转移和生长^[34]。放疗主要引起 DNA 分子的损伤,继而使肿瘤细胞在分子水平上发生某些特定的变化,例如诱导某些基因表达的蛋白质增高或降低从而导致细胞凋亡,Maspin 蛋白就属于此类蛋白质。另有文献报道,放射常常能使放射部位产生多种氧化物,其中产生的一氧化氮有利于刺激 Maspin 蛋白合成的作用^[35]。Marioni G 等^[36]研究结果提示,Maspin 蛋白在头颈鳞癌中的表达水平高低可受放化疗影响。何倩等^[37]实验研究发现鼻咽癌 CNE2 细胞对放射线敏感且容易被诱发凋亡,是由于放射诱导了 CNE2 细胞 Maspin 蛋白表达,表达增高的 Maspin 蛋白促进了 CNE2 细胞凋亡和改变了细胞周期(放射敏感的 G₂/M 期细胞增多),细胞周期的改变反过来参与了放射诱导的 CNE2 放射反应调节。另外,Eitel 等^[38]发现在低氧环境下,PTEN 和 p53 形成的共同通路可进一步提高 Maspin 蛋白表达,最后形成一个由 PTEN/p53/Maspin 共同组成网络系统调控细胞的生存。研究也表明^[35,38],p53 可使在细胞周期的 G₁/S 期、G₂/M 期发生阻滞,该期的细胞对放疗敏感。因此,p53、细

胞周期和 Maspin 蛋白共同参与了放射诱导细胞凋亡, Maspin 蛋白可能通过 p53 和细胞周期阻滞调控了放射诱导的细胞凋亡。因此, Maspin 蛋白被认为是评估鼻咽癌放疗敏感性的潜在生物标志物, 是一种多途径影响鼻咽癌放疗反应敏感的蛋白质分子。

2.3 p53 基因 p53 基因是一种在机体内发挥调控细胞周期、促进细胞分化、抑制细胞过度增殖、诱导细胞凋亡、维持 DNA 分子稳定的作用的抑癌基因。通常电离辐射致使辐射区细胞 DNA 分子过度损伤后, 细胞可通过自身复杂的修复机制引起细胞凋亡, 而 DNA 损伤较小能够部分或完全修复的细胞则能存活。野生型 P53^[39]的作用靶点位于细胞周期的 G₁ 期检测点, 若检测到细胞 DNA 受损, 则阻止该细胞进入 S 期(该期具有明显的放射抗性), 并激活细胞内修复相关的基因对受损 DNA 进行修复, 若细胞不能正常修复受损 DNA, 则促进细胞凋亡, 突变或功能失活的 p53 蛋白, 无论放射剂量大小都会使 DNA 受损的细胞逃过细胞周期阻滞顺利进入 S 期同时参与有限度地修复受损的 DNA, 以减轻放射所导致的损伤, 细胞得以继续增殖而不会发生凋亡且放射抗性增加。Bristow RG 等^[40]的研究中彗星电泳结果证明, DNA 分子双链结构断裂后的重组修复中, 突变型 p53 的细胞重组修复能力强于野生型 p53 细胞, 细胞凋亡减少, 辐射敏感性差。刘秀芳等利用基因工程技术转染野生型 p53 基因到 p53 功能失活或缺陷的鼻咽癌细胞, 结果显示转染后细胞放射敏感性增高^[41]; 另一方面, 当鼻咽癌细胞中 p53 基因被沉默后, 细胞放射敏感性降低, 提示 p53 基因参与了放射诱导的鼻咽癌细胞辐射损伤和凋亡过程^[42]。黄圃等^[43]曾对 51 例鼻咽癌患者进行 p53 蛋白和 PCNA 检测, 发现 p53 蛋白与 PCNA 表达具有显著相关性, 两者在鼻咽癌放疗疗效中有协同作用, 两者表达增高者放射敏感性高。故 p53 对鼻咽癌细胞放疗增敏作用, 与其细胞周期的调节功能密切相关。

3 影响放疗敏感性的基因表达比

Bcl-2 和 Bax 是细胞凋亡相关基因家族中 bcl-2 两个功能截然相反的成员, 常以二聚体的形态存在, 对细胞凋亡的调控具有重要作用, 两者的相对比是选择细胞生存或者凋亡发生的关键因素^[44]。Harima Y 等^[43]报道 bcl-2/bax 的比率对受刺激信号后细胞选择是否凋亡具有关键性作用, 若 Bcl-2 蛋白表达占优, 则形成 Bcl-2/Bcl-2 同二聚体阻止细胞凋亡, 反之 Bax 表达占优形成的 Bax/Bax 同二聚

体促进细胞凋亡, 当 Bcl-2 和 Bax 两者表达平衡, 形成的 Bcl-2/Bax 异二聚体占优, 则细胞存活期正常。影响该比率的多种变化大多是因为 Bcl-2 与 Bax 蛋白之间形成的竞争性二聚化作用。另外一方面, Bcl-2/Bax 的比率是反映鼻咽癌放疗敏感性和预测放疗疗效的重要指标。据文献报道卵巢肿瘤细胞其 Bcl-2/Bax 比率的变化与其放射敏感性有关^[44]。黄圃^[45]的研究显示 Bax/Bcl-2 的比率与鼻咽癌的放射敏感性 & 放疗预后确实具有明显相关性。Bax/Bcl-2 比例高者, 鼻咽癌放疗治疗较敏感且预后较好, 而 Bax/Bcl-2 比例低者, 鼻咽癌放疗治疗敏感性较差且预后较差。结果也显示了 Bax/Bcl-2 的比率高者与比率低者的生存率曲线有明显差异。由此可知 bcl-2/bax 的比率高低可能在一定程度上可反映出鼻咽癌对放疗治疗敏感性和放疗预后情况。

4 总结

决定肿瘤细胞放射敏感性的因素很多, 细胞凋亡是其中重要因素之一。单一基因难以全面反映鼻咽癌放疗敏感性, 而肿瘤细胞凋亡也是由多基因网络式调控的。不同个体和不同类型的鼻咽癌细胞在放疗治疗过程中基因表达的类型不同, 被抑制表达的基因也不同。进一步发现更多新的放疗敏感相关基因, 并寻找这些基因的相关性而形成网络。可以更直观地了解鼻咽癌放疗过程中, 网络式关联基因表达水平上的变化, 而不是过多地关注某个基因的变化。以期放疗后提供成套预测指标, 利用激活或者转染放疗增敏基因和沉默放疗抵抗基因等多种治疗手段增强放疗疗效, 甚至可能实现个体化精准治疗。以期提高鼻咽癌放疗治疗的治愈率, 降低患者复发率、转移率。

参考文献:

- [1] Shimura T, Kakuda S, Ochiai Y, et al. Targeting the AKT/GSK3beta/cyclin D1/Cdk4 survival signaling pathway for eradication of tumor radioresistance acquired by fractionated radiotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2011, 80(2): 540-548.
- [2] Honma K, Tsuzuki S, Nakagawa M, et al. TNFAIP3/A20 functions as a novel tumor suppressor gene in several subtypes of non-Hodgkin lymphomas[J]. Blood, 2009, 114(12): 2467-2475.
- [3] 邓香群, 贺印旋, 叶旭. 肿瘤坏死因子 α 诱导蛋白 3 和乳腺丝氨酸蛋白酶抑制剂表达与鼻咽癌组织放疗敏感的相关性[J]. 中国医学科学院学报, 2015, 37(3): 279-284.
- [4] 王玲玲, 杨文秀, 李逸, 等. TNFAIP3 siRNA 对弥漫大 B 细胞淋巴瘤 OCI-LY1 细胞 NF- κ B 活性及增殖的影响[J]. 临床与实验病理学杂志, 2016, 32(4): 405-408.

- [5] Qian L, Mizumoto K, Inadome N, et al. Radiation stimulates HGF receptor/c-Met expression that leads to amplifying cellular response to HGF stimulation via upregulated receptor tyrosine phosphorylation and MAP kinase activity in pancreatic cancer cells[J]. *Int J Cancer*, 2003, 104(5): 542-549.
- [6] De Bacco F, Luraghi P, Medico E, et al. Induction of MET by ionizing radiation and its role in radioresistance and invasive growth of cancer[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(8): 645-661.
- [7] Liu T, Li Q, Sun Q, et al. MET inhibitor PHA-665752 suppresses the hepatocyte growth factor-induced cell proliferation and radioresistance in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014, 449(1): 49-54.
- [8] Lal B, Xia S, Abounader R, et al. Targeting the c-Met pathway potentiates glioblastoma responses to gamma-radiation[J]. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2005, 11(12): 4479-4486.
- [9] Kim Y, Go H, Wu H, et al. Immunohistochemical study identifying prognostic biomolecular markers in nasopharyngeal carcinoma treated by radiotherapy[J]. *Head Neck*, 2011, 33(10): 1458-1466.
- [10] Qian C, Guo X, Cao B, et al. Met protein expression level correlates with survival in patients with late-stage nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(2): 589-596.
- [11] Sheng-Hua C, Yan-Bin M, Zhi-An Z, et al. Radiation-enhanced hepatocyte growth factor secretion in malignant glioma cell lines[J]. *Surg Neurol*, 2007, 68(6): 610-613.
- [12] Lee J, Joo KM, Lee J, et al. Targeting the epithelial to mesenchymal transition in glioblastoma: the emerging role of MET signaling[J]. *Onco Targets Ther*, 2014(7): 1933-1944.
- [13] Lamouille S, Xu J, Derynck R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3): 178-196.
- [14] Karim R, Tse G, Putti T, et al. The significance of the Wnt pathway in the pathology of human cancers [J]. *Pathology*, 2004, 36(2): 120-128.
- [15] Li G, Wang Y, Liu Y, et al. miR-185-3p regulates nasopharyngeal carcinoma radioresistance by targeting WNT2B in vitro [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(12): 1560-1568.
- [16] 操敏, 李琦. 锰超氧化物歧化酶抑制癌作用的研究进展[J]. *国际呼吸杂志*, 2008(18): 1128-1131.
- [17] 朱斌, 杨罗艳, 赵晓昆, 等. RNA 干扰 RelB 基因对小鼠 RM-1 前列腺癌细胞株放射敏感性的影响及其机制[J]. *中华男科学杂志*, 2012(7): 595-599.
- [18] Arora H, Qureshi R, Jin S, et al. miR-9 and let-7g enhance the sensitivity to ionizing radiation by suppression of NF- κ B[J]. *Exp Mol Med*, 2011, 43(5): 298-304.
- [19] 邓香群, 贺印旎. maspin、Mn-SOD 表达与鼻咽癌组织放疗敏感相关性研究[J]. *医学研究杂志*, 2014(10): 78-81.
- [20] 刘友平, 严冬梅, 陈川宁, 等. PI3K/Akt 调控内质网应激对 GRP78 的诱导[J]. *中国病理生理杂志*, 2011, 27(4): 749-754.
- [21] Sou SN, Ilieva KM, Polizzi KM. Binding of human BiP to the ER stress transducers IRE1 and PERK requires ATP [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 420(2): 473-478.
- [22] Lee E, Nichols P, Groshen S, et al. GRP78 as potential predictor for breast cancer response to adjuvant taxane therapy[J]. *Int J Cancer*, 2011, 128(3): 726-731.
- [23] 张芳芳, 姜武忠, 李成敏, 等. GRP78 蛋白在鼻咽癌 C666-1 放射存活亚克隆中的表达[J]. *中国医师杂志*, 2015(11): 1620-1622, 1627.
- [24] Zhou R, Jia S, Zhou Z, et al. Adenovirus-E1A gene therapy enhances the in vivo sensitivity of Ewing's sarcoma to VP-16[J]. *Cancer Gene Ther*, 2002, 9(5): 407-413.
- [25] Itamochi H, Kigawa J, Kanamori Y, et al. Adenovirus type 5 E1A gene therapy for ovarian clear cell carcinoma: a potential treatment strategy[J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(1): 227-235.
- [26] 肖华平, 李庆, 谢辉, 等. E1A 基因通过抑制 NF- κ B 信号通路增加鼻咽癌细胞放射敏感性实验研究[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2017(11): 1327-1331.
- [27] Chougule PB, Akhtar MS, Akerley W, et al. Chemoradiotherapy for advanced inoperable head and neck cancer: A phase II study[J]. *Semin Radiat Oncol*, 1999, 9(2 Suppl 1): 58-63.
- [28] 周蓉蓉, 陈嘉, 肖志强. E1A 基因对人鼻咽癌动物模型放射增敏的实验研究[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2009, 34(8): 744-751.
- [29] Sanchez-Prieto R, Leonart M, Ramon Y, et al. Lack of correlation between p53 protein level and sensitivity of DNA-damaging agents in keratinocytes carrying adenovirus E1a mutants[J]. *Oncogene*, 1995, 11(4): 675-682.
- [30] 王晓雷, 千新来, 赵清正, 等. E1A 基因对头颈部淋巴结转移鳞癌细胞体外生长的抑制和化疗增敏的作用[J]. *癌症*, 2003(11): 1140-1146.
- [31] Zhou R, Xiao Z, Liao Y, et al. Enhancement of radio sensitivity in nasopharyngeal cancer cells by the own regulation of VEGF expression after adenovirus-E1A gene therapy [J]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2008, 22(20): 933-936.
- [32] Bodenshtein TM, Seftor REB, Khalkhali-Ellis Z, et al. Maspin: molecular mechanisms and therapeutic implications [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2012, 31(3-4): 529-551.
- [33] Ganguly Bhattacharjee K, Bhattacharyya M, Halder UC, et al. The Role of Neutrophil Estrogen Receptor Status on Maspin Synthesis via Nitric Oxide Production in Human Breast Cancer [J]. *J Breast Cancer*, 2012, 15(2): 181-188.

(下转第 34 页)

(上接第 30 页)

- [34] Marioni G, Koussis H, Gaio E, et al. MASPIN's prognostic role in patients with advanced head and neck carcinoma treated with primary chemotherapy (carboplatin plus vinorelbine) and radiotherapy: preliminary evidence[J]. *Acta Otolaryngol*, 2009, 129(7): 786-792.
- [35] 何倩, 姜武忠, 冯雪萍. Maspin 蛋白在鼻咽癌放射敏感 CNE2 细胞株中的表达分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2012, 18(5): 339-344.
- [36] Eitel JA, Bijangi -Vishehsaraei K, Saadatzadeh MR, et al. PTEN and p53 are required for hypoxia induced expression of maspin in glioblastoma cells[J]. *Cell cycle*, 2009, 8(6): 896-901.
- [37] Fei P, El -Deiry WS. P53 and radiation responses [J]. *Oncogene*, 2003, 22(37): 5774-5783.
- [38] Bristow RG, Hu Q, Jang A, et al. Radioresistant MTP53-expressing rat embryo cell transformants exhibit increased DNA-dsb rejoining during exposure to ionizing radiation [J]. *Oncogene*, 1998, 16(14): 1789-1802.
- [39] 刘秀芳, 夏云飞, 李满枝, 等. 不同 p53 功能状态鼻咽癌细胞株的放射生物学特性[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2005(4): 335-338.
- [40] 石慧英, 孙懿, 易红, 等. p53 沉默对人鼻咽癌细胞株 CNE2 放射生物学特性的影响[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2008(2): 97-102.
- [41] 黄阗, 陈茂怀, 吴名耀, 等. PCNA 和 p53 蛋白表达与鼻咽癌放射敏感性关系的研究[J]. *实用癌症杂志*, 2004(2): 159-161.
- [42] Tomasin R, Gomes-Marcondes MCC. Oral administration of Aloe vera and honey reduces Walker tumour growth by decreasing cell proliferation and increasing apoptosis in tumour tissue[J]. *Phytother Res*, 2011, 25(4): 619-623.
- [43] Harima Y, Nagata K, Harima K, et al. Bax and Bcl-2 protein expression following radiation therapy versus radiation plus thermoradiotherapy in stage IIIB cervical carcinoma [J]. *Cancer*, 2000, 88(1): 132-138.
- [44] 卢红梅, 强亦忠, 施勤, 等. 凋亡相关基因 Bcl-XL、Bax 表达与人卵巢癌细胞辐照凋亡效应的相关性研究[J]. *江苏临床医学杂志*, 2002(6): 522-523.
- [45] 黄阗, 陈茂怀, 吴名耀, 等. bcl-2 和 bax 蛋白表达与鼻咽癌放射敏感性相关关系的探讨[J]. *中国肿瘤临床*, 2004(18): 35-37.

收稿日期: 2018-8-2; 修回日期: 2018-9-24

编辑/肖婷婷