

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.017

文章编号: 1005-8982(2016)03-0082-05

综述

鼻咽癌放疗抵抗的分子机制研究进展*

曾谷清, 黄丽芳 综述, 廖力 审校
(南华大学护理学院, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 鼻咽癌(NPC)是我国南方及东南亚地区最常见的恶性肿瘤之一,其发病率和死亡率均居头颈恶性肿瘤之首。放射治疗(简称放疗)是 NPC 的首选治疗方式,但放疗抵抗严重地影响 NPC 的放疗效果,所以开展 NPC 放疗抵抗的分子机制研究,以降低 NPC 放疗抵抗性、增强其放疗敏感性成为目前医学工作者研究的重点。近年来,学者们从基因组学、蛋白质组学和 micro RNA 组学等方面对 NPC 放疗抵抗产生的原因及分子机制进行大量研究,该文就其研究进展予以综述。

关键词: 鼻咽癌;放疗抵抗;基因组学;蛋白质组学;Micro RNA

中图分类号: R739

文献标识码: A

Research progress on molecular mechanism of nasopharyngeal carcinoma radioresistance*

Gu-qing Zeng, Li-fang Huang, Li Liao
(School of Nursing, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: Nasopharyngeal carcinoma is one of the most common malignant tumors in South China and Southeast Asia. Its morbidity and mortality are the highest among the head and neck cancers. The preferred treatment for nasopharyngeal carcinoma is radiotherapy; however, radioresistance leading to local recurrence has become a major obstacle to successful treatment. To reduce the radioresistance of patients with nasopharyngeal carcinoma and enhance the radiosensitivity, molecular mechanism of nasopharyngeal carcinoma radioresistance becomes the focus of medical researches at present. In recent years, scholars have carried out a lot of researches on the causes and mechanisms of nasopharyngeal carcinoma radioresistance in the aspects of genomics, proteomics and microRNA. This paper reviews the progress of the molecular mechanism of nasopharyngeal carcinoma radioresistance.

Keywords: nasopharyngeal carcinoma; radiotherapy resistance; genomics; proteomics; microRNA

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方(广东、广西、湖南、福建、江西)常见的恶性肿瘤,其发病率和死亡率均居头颈部恶性肿瘤之首,严重危害人们的生命和健康。NPC 以低分化的鳞状细胞癌和未分化癌最为常见,对放射治疗(简称放疗)比较敏感;此外,由于 NPC 解剖结构限制、局部浸润生长特性而不宜手术治疗以及对常规化疗药物不敏

感,NPC 的治疗首选放疗。

已有大量文献表明,肿瘤细胞经过长期的放射线照射之后,某些基因、蛋白质等表达异常,放射敏感性降低,从而发生放疗抵抗,最终导致肿瘤复发。放疗抵抗是导致 NPC 治愈率大大降低的最主要原因。因此,提高 NPC 的放疗敏感性、降低其放疗抵抗性是提高鼻咽癌疗效的关键。寻找 NPC 放疗抵抗的

收稿日期:2015-11-13

* 基金项目:国家自然科学基金(No:81272959;81470130);南华大学研究生科研创新项目(No:2015XCX41)

[通信作者] 廖力,Email:254251558@qq.com

相关基因、蛋白质和 micro RNA,揭示 NPC 放疗抵抗机制,提高 NPC 放疗效果,对改善 NPC 预后具有重要意义。

1 与 NPC 放疗抵抗相关的基因研究

目前,已有很多学者从基因水平来探索 NPC 放疗抵抗的原因及分子机制,并取得许多重要的研究进展。在 NPC 放射治疗中,放射造成 NPC 细胞 DNA 损伤,包括双链(double stranded break,DSB)和单链(single stranded break,SSB)DNA 断裂,导致 NPC 细胞凋亡和发生不可逆细胞周期阻滞,从而发挥放射治疗 NPC 的作用。而 NPC 细胞的辐射防御功能可以对 DNA 损伤进行修复。目前,认为 DNA 修复基因、细胞增殖与细胞周期调控基因以及细胞凋亡/抗凋亡基因等均与 NPC 放疗抵抗密切相关。

1.1 DNA 损伤修复能力异常致 NPC 放疗抵抗

放射可引起 DNA 链断裂和 DNA-蛋白交联,最终导致细胞死亡。肿瘤细胞中存在着许多 DNA 损伤修复基因,具有特异性修复细胞 DNA 损伤的能力,在维护细胞基因组稳定性、防止基因突变起着重要作用。目前,已发现 130 多个与放射线损伤修复相关的 DNA 修复基因,其在 DNA 损伤修复过程中相互协同,共同修复射线诱导的细胞损伤。DNA 的损伤修复能力是影响 NPC 放疗敏感性的重要因素。NPC 细胞的放疗抵抗性往往与过强的 DNA 修复能力有关。

1.1.1 DNA 依赖蛋白激酶 DNA 依赖蛋白激酶(DNA-dependent protein kinase,DNA-PK)为非同源末端连接修复所必需,参与 DNA 双链断裂损伤修复。DNA-PK 由 Ku70、Ku80 以及 DNA-PKcs(DNA-PK 的催化亚基)3 个亚基组成,其中 Ku70、Ku80 组成 Ku 蛋白调节亚基,在 DSB 修复中起着辨认、结合和排列 DNA 末端并招募催化亚基 DNA-PKcs 的作用。已有研究表明,放射敏感性低的鼻咽癌细胞株 CNE1 和放射敏感性高的鼻咽癌细胞株 CNE2 在放射前,Ku70、Ku80、DNA-PKcs 的表达水平差异无统计学意义,但在射线照射后,Ku70、Ku80 和 DNA-PKcs 的表达水平明显升高,表明三者在鼻咽癌的放射敏感性中起着重要的作用^[1]。据报道 DNA-PKcs 是决定鼻咽癌 DNA-PK 功能较重要的亚基,在射线照射后引起的 DSB 修复中其催化功能发挥着极为重要的作用,调控着 DNA-PK 的活性^[2]。由此可见,DNA-PKcs 的表达水平与鼻咽癌细胞的放射敏感性密切相关。

1.1.2 切除修复交叉互补基因 1 切除修复交叉互补基因 1 (excision repair cross-complementing 1, ERCC1)位于染色体 19q13.2 ~ 13.3,全长约 33 kb。编码的蛋白质参与电离辐射诱导 DNA 损伤后的单链断裂修复和碱基切除修复。目前,认为 ERCC1 是核苷酸切除修复系统中最关键的基因之一。该基因表达增强,细胞修复能力加强,放疗抵抗性提高。在核苷酸切除修复(nucleotide excision repair,NER)过程中 ERCC1 基因可与 XPF 形成异二聚体,参与辐射诱导的 DNA 损伤的识别、切除、合成、修复和 DNA 连接等多个步骤,具有结构特异性的核酸内切酶活性^[3]。研究表明,在放射抗拒鼻咽癌细胞株 CNE-2R 中 ERCC1 表达量较放射敏感细胞株 CNE2 明显上调^[4],说明 ERCC1 与鼻咽癌放疗抵抗有关。李工等^[5]发现 ERCC1 的表达水平与鼻咽癌的放疗敏感性呈负相关,放射治疗前可根据 ERCC1 的表达水平评估局部中晚期鼻咽癌的放疗敏感性。

1.1.3 抗转移癌基因 nm23 抗转移癌基因 nm23 是一个具有高度同源性的保守基因家族,已发现 9 个成员,即 nm23-H1 ~ nm23-H9,其中 nm23-H1 和 nm23-H2 与肿瘤的发生密切相关。最近研究表明,nm23 不仅抑制肿瘤的转移,还与 DNA 的损伤修复及放疗抵抗密切相关^[6],LI 等^[7]用二维凝胶电泳和基质辅助激光解吸飞行时间质谱(MALDI-TOF MS)分析 NPC 放疗抵抗细胞株 CNE-2R 和 NPC 放疗敏感细胞株 CNE2 的相关蛋白,结果鉴定 16 个差异表达蛋白质。其中 nm23-H1 在 CNE-2R 中表达上调,在 CNE2 中表达下调,说明 nm23-H1 在 NPC 放疗抵抗中起促进作用。nm23-H1 过表达,尤其在核转运的情况下,是预测头颈部鳞癌放疗抵抗性的有力标志物^[8]。

1.2 细胞增殖与细胞周期调控异常致 NPC 放疗抵抗

细胞增殖和细胞周期调控与 NPC 放疗抵抗的关系非常密切。细胞增殖与细胞周期调控基因,如增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen,PCNA)、细胞周期蛋白 D1(Cyclin D1)等表达异常,可使细胞增殖与细胞周期调控异常,最终导致 NPC 发生放疗抵抗。

1.2.1 增殖细胞核抗原 1978 年 Miyachi 等在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus,SLE)患者的血清中首次发现增殖细胞核抗原,因其只存在于正常增殖细胞及肿瘤细胞内而得名。研究发现,

PCNA 与细胞 DNA 合成关系密切,在细胞增殖的启动上起重要作用,是反映细胞增殖状态的良好指标。PCNA 还可通过调控细胞周期参与 NPC 的放疗抵抗。在细胞周期调控过程中,PCNA 在细胞的 $G_0 \sim G_1$ 期表达不明显,而在 G_1 晚期有明显提高,到 S 期达高峰, $G_2 \sim M$ 期下降显著,且其表达量与 DNA 成正比,故 PCNA 常用来评估细胞增殖情况。PCNA 在发生转化和处于增殖状态的细胞中数量明显增多,因此 PCNA 表达状况能充分体现细胞增殖活性,PCNA 表达程度不同,肿瘤的放疗敏感性也不同。张娜等^[9]发现,PCNA 低表达的 NPC 患者的放疗敏感性更低,更容易发生放疗抵抗。Mo 等^[10]证实鼻咽癌组织中 PCNA 表达越高,细胞增殖越快,对放射治疗越敏感。因此,PCNA 可作为判断 NPC 放疗抵抗性的分子标志物。

1.2.2 细胞周期蛋白 D1 细胞周期蛋白 D1 是调控细胞周期 G_1 期的关键蛋白,可促使细胞从 G_1 期进入 S 期,它不仅对细胞周期调控至关重要,而且与 NPC 的放疗抵抗密切相关。Cyclin D1 过度表达,可缩短 G_1/S 期的转换时间,导致细胞调控异常,促进细胞增殖。有学者发现^[11],Cyclin D1 蛋白的表达水平越高,NPC 的放疗敏感性越低,越容易发生放疗抵抗^[11]。

1.3 细胞凋亡调控异常致 NPC 放疗抵抗

肿瘤放疗的主要机制之一就是诱导细胞凋亡,细胞凋亡是影响 NPC 放疗抵抗的重要因素之一。放疗致细胞凋亡的程度越大,相应肿瘤细胞的放射敏感性越高,放疗抵抗性越低。调控细胞凋亡的基因异常表达,可通过抑制细胞凋亡,促进 NPC 放疗抵抗。

1.3.1 P53 基因 P53 基因是决定细胞放疗敏感性的关键因子之一,当细胞受到放射后,P53 被活化,诱导细胞周期阻滞于 $G_1 \sim S$ 和 $G_2 \sim M$ 期,启动 DNA 损伤修复和细胞凋亡。如 DNA 修复成功,细胞周期恢复,细胞继续增殖;如 DNA 修复失败,P53 则启动细胞凋亡^[12]。P53 活性降低可使放射诱导的细胞凋亡减少,导致肿瘤细胞放疗抵抗^[13]。

1.3.2 Bcl 2 和 Bax 基因 Bcl 2 是抗凋亡基因。Bax 是促凋亡基因,可与 Bcl 2 形成同(异)源的二聚体。研究表明,Bcl 2/Bax 的比率是评价放疗敏感性的常用指标。田希凤等^[14]用小干扰 RNA 技术沉默鼻咽癌 CNE2 细胞中 Bcl 2 基因的表达,经 X 射线照射后,用流式细胞术检测 CNE2 细胞的凋亡率,干扰组的细胞凋亡率明显高于阴性对照组 +X 射线组和单纯 X

线照射组,实验证明有效干扰 CNE2 细胞中 Bcl 2 的表达,可抑制 NPC 的凋亡,从而增强 NPC 的放疗抵抗性。

1.3.3 Survivin 蛋白 Survivin 是凋亡抑制蛋白(inhibitor of apoptosis protein,IAP)家族中的新成员,是迄今为止发现的最强的凋亡抑制因子。Fu 等^[15]采用 siRNA 沉默鼻咽癌细胞 CNE2 中 Survivin 的表达,可抑制鼻咽癌细胞的增殖与凋亡。研究发现^[16],鼻咽癌中 Survivin 的表达水平与 NPC 的放疗敏感性及凋亡率成负相关,即 Survivin 蛋白的表达水平越高,细胞凋亡水平相对越低,越容易发生放疗抵抗。

1.3.4 诱导型一氧化氮合酶 诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase,INOS)是一氧化氮合成的一种限速酶,与细胞凋亡过程密切相关。已有研究表明,鼻咽癌组织中 INOS 的表达水平与凋亡指数呈正相关,INOS 低表达的患者放射治疗后更易复发和转移,INOS 可作为预测 NPC 放疗效果的潜在分子标志物^[17]。

2 与 NPC 放疗抵抗相关的蛋白组学研究

蛋白质组学是研究机体、组织或细胞全部蛋白质的表达和功能模式。高通量蛋白质组学技术为研究肿瘤放疗抵抗提供新手段,为研究 NPC 放疗抵抗的分子机制以及筛选预测 NPC 放疗敏感性的标志物提供了新途径。单个蛋白质用来预测 NPC 放疗抵抗的敏感性低,而多个蛋白联合预测可大大提高其敏感性,选择最优的蛋白质检测组合具有良好的应用前景^[18]。Feng 等^[18]以放疗敏感的 CNE2 和放疗抵抗的 CNE2-IR 细胞系为研究对象,采用二维凝胶电泳、基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱等蛋白质组学技术鉴定筛选 34 个差异蛋白质,其中 GRP78 和 Mn-SOD 在放疗抵抗的 CNE2-IR 细胞中的表达明显上调,而 14-3-3 σ 和 Maspin 的表达则明显下调,14-3-3 σ 、Maspin、GRP78 和 Mn-SOD 这 4 个蛋白质联合判别 NPC 放疗抵抗程度的敏感性为 90%,特异性为 88%,认为这 4 个蛋白与 NPC 的放疗抵抗性密切相关,4 个蛋白联合检测可预测 NPC 的放疗抵抗性。王中卫等^[19]用双向凝胶电泳和液相色谱串联质谱技术在 CNE2 和放射抗拒的 CNE-2R 中筛选出 27 个差异蛋白,其中 16 个蛋白质在 CNE-2R 中表达上调,11 个蛋白质表达下调。4-3-3 σ 、GADD45、PRKDC 和 HSP27 是预测 NPC 放疗敏感性的潜在基因标志物,其表达失调可能参与 NPC

放射抵抗性的产生。

3 与 NPC 放疗抵抗相关的 micro RNA 研究

Micro RNA(miRNA)是一类由内源基因编码的长度约为 22 个核苷酸的非编码单链 RNA 分子,它可通过降解靶基因的 mRNA 和抑制靶基因 mRNA 的翻译对靶蛋白进行表达调控。研究发现,miRNA 在鼻咽癌中异位表达或表达失调,可影响抑癌基因和 / 或癌基因的表达,或影响有关的信号传导通路,从而参与鼻咽癌的放疗抵抗。

3.1 与 NPC 放疗抵抗相关的 micro RNA 表达谱研究

与 NPC 放疗抵抗相关的 miRNA 表达谱研究可为寻找放疗相关靶点、揭示肿瘤放疗抵抗机制、预测放疗敏感性提供理论依据。李果等^[20]采用 X 线梯度照射诱导建立鼻咽癌放疗抵抗细胞株,构建 NPC 放疗抵抗相关 miRNA 表达谱,筛选出了 192 个(与亲代细胞 CNE2 相比 85 个下调,107 个上调)差异表达 miRNA,其中有 50 个(与亲代细胞 CNE2 相比 14 个下调,36 个上调)差异有统计学意义,生物信息学分析发现 Wnt 信号通路可能是鼻咽癌产生放疗抵抗的重要通路之一。Li 等^[21]构建与鼻咽癌放疗抵抗相关的 miRNA 和 mRNA 差异表达谱,鉴定了 9 个新的 miRNA 和 50 个已知的 miRNA,53 个靶 mRNA 与鼻咽癌放疗抵抗相关,且主要富集于 37 条信号通路。Li 等^[22]建立鼻咽癌放疗抵抗细胞株 CNE2-IR 与亲代细胞株 CNE2 的 miRNA 表达谱,鉴定 15 个差异表达 miRNA,构建包括 375 个 miRNA 靶基因的转录后调控网络,其中有 6 个 miRNA 共同调控 10 个靶基因。研究发现,miRNA-23a 通过直接调控靶基因 IL-8 参与鼻咽癌放疗抵抗,miRNA-23a 在 NPC 放疗抵抗中发挥着重要作用。该研究为揭示 NPC 放疗抵抗的分子机制提供重要线索。

3.2 与 NPC 放疗抵抗相关的 micro RNA 基因靶向调节研究

鼻咽癌放疗抵抗是多基因、多蛋白等共同作用的结果。除经典的 DNA→mRNA→蛋白质调控模式调控 NPC 放疗抵抗外,miRNA 可靶向调节 NPC 放疗抵抗相关基因的表达,从而调控鼻咽癌的放疗抵抗性。已有研究发现,miR-185-3p 通过抑制其靶 WNT2B 的表达,降低 NPC 的放疗抵抗性^[23]。Qu 等^[24]发现 miR-205 通过抑制肿瘤抑制基因 PTEN 的表达,激活 AKT,减少照射后细胞凋亡,从而增强 NPC

的放疗抵抗性。Zhang 等^[25]发现在 NPC 中 miR-451 通过调控其直接靶基因 Ras 相关蛋白 Rab-14,抑制辐射诱导的 DNA 双链断裂的修复,增加细胞凋亡,增强 NPC 放疗敏感性,降低 NPC 放疗抵抗性。

3.3 与 NPC 放疗抵抗相关的 micro RNA 信号通路研究

Micro RNA 广泛参与各种细胞信号转导系统,并与其靶基因共同构成复杂的调控网络,在 NPC 放疗抵抗信号调控方面扮演着重要的角色。Qu 等^[24]研究证实,miR-23a 在放疗抵抗的 NPC 组织中表达下调,且 miR-23a 表达下调与 NPC 的放疗抵抗和预后不良密切相关。在 miR-23a 的功能研究中发现,恢复 miR-23a 的表达可显著增加体外 NPC 的放疗敏感性;注射 miR-23a agomir 可显著增强小鼠 NPC 移植瘤放射治疗的敏感性。进一步的机制研究发现,在放疗抵抗的 NPC 组织中,miR-23a 的表达水平与 IL-8 和磷酸化 Stat3 的表达水平呈负相关,即 miR-23a 表达下调,则 IL-8 和磷酸化 Stat3 表达上调;miR-23a 表达下调可通过激活 IL-8/Stat3 信号通路促进 NPC 的放疗抵抗^[26]。此外,Qu 等^[27]还发现 miR-203 在放疗抵抗的 NPC 组织中表达下调,且 miR-203 的表达下调与 NPC 的放疗抵抗和预后不良密切相关。研究 miR-203 参与 NPC 放疗抵抗的机制时证实,在放疗抵抗的 NPC 组织中,miR-23a 表达下调,则 IL-8 和磷酸化 AKT 表达上调,miR-203 的表达水平与 IL-8 和磷酸化 AKT 的表达水平呈负相关;IL-8 是 miR-203 的直接靶标,miR-203 表达下调可活化 IL-8/AKT 信号通路从而增强 NPC 的放疗抵抗^[27]。

此外,应用特异性的 miRNA 抑制剂来降低 NPC 放疗抵抗性也取得一定进展。Wang 等^[28]报道 SZ-685C 可激活 miR-205 PTEN-Akt 通路,降低 NPC 的放疗抵抗性,提高其放疗敏感性。

4 小结与展望

随着鼻咽癌干细胞研究的逐步深入,越来越多的研究表明,肿瘤干细胞在鼻咽癌放射治疗中起着重要的作用,但目前要克服鼻咽癌干细胞对各种射线的抵抗还面临着不少的挑战,如明确鼻咽癌干细胞放疗抵抗的机制,寻求逆转该抵抗的分子靶向治疗措施等。除肿瘤干细胞,致瘤性间质干细胞与放疗抵抗相关的基因表达亦有相关报道。总之,鼻咽癌放疗抵抗受基因、蛋白质、micro RNA 和肿瘤干细胞等多种因素的影响,鼻咽癌各种放疗抵抗的原因与

机制之间是密不可分、相互联系的一个整体,单一组学的研究很难完全阐明鼻咽癌放疗抵抗的原因与分子机制,还需进一步探索各组学间的分子调控途径,发现新的鼻咽癌治疗靶点,为鼻咽癌放疗抵抗机制研究和临床治疗带来突破性进展。

参 考 文 献:

- [1] He YX, Zhong PP, Yan SS, et al. DNA-dependent protein kinase activity and radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cell lines CNE1/CNE2[J]. *Acta Physiologica Sinica*, 2007, 59(4): 524-533.
- [2] 曲颂, 朱小东, 黎阳戎, 等. DNA-PKcs 表达与鼻咽癌细胞株放射敏感性的关系[J]. *肿瘤防治研究*, 2007, 3(4): 237-240.
- [3] Rybanska I, Ishaq O, Chou J, et al. PARP1 and DNA-PKcs synergize to suppress p53 mutation and telomere fusions during T-lineage lymphomagenesis[J]. *Oncogene*, 2013, 32(14): 1761-1771.
- [4] 王亚利, 王西京, 王中卫, 等. 放射抗拒性鼻咽癌细胞系的建立及差异表达基因[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2009, 30(6): 741-745.
- [5] 李工, 薛晓光, 欧阳翼, 等. ERCC1、hMLH1 表达对局部中晚期鼻咽癌调强放疗的影响[J]. *广东医学*, 2012, 33(23): 3549-3552.
- [6] Lee SY, Park HR, Cho NH, et al. Identifying genes related to radiation resistance in oral squamous cell carcinoma cell lines[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2013, 42(2): 169-176.
- [7] Li L, Huang S, Zhu X, et al. Identification of radioresistance-associated proteins in human nasopharyngeal carcinoma cell lines by proteomic analysis[J]. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2013, 28(5): 380-384.
- [8] Kim SH, Lee SY, Park HR, et al. Nuclear localization of nm23-H1 in head and neck squamous cell carcinoma is associated with radiation resistance[J]. *Cancer*, 2011, 117(9): 1864-1873.
- [9] 张娜, 李光. Cyclin D1 及 PCNA 与鼻咽癌放射敏感性相关性研究[J]. *中国肿瘤*, 2003, 12(12): 740-742.
- [10] Mo HY, Zhang CQ, Feng KT, et al. Expression of p53 and PCNA in nasopharyngeal carcinoma and their relation with clinical stage, VCA/IgA, EA/IgA, radiation sensibility, and prognosis[J]. *Chin J Cancer*, 2004, 2(11): 1551-1554.
- [11] Shimura T, Kakuda S, Ochiai Y, et al. Acquired radioresistance of human tumor cells by DNZ-PK/AKT/GSK3beta-mediated cyclinD1 overexpression[J]. *Oncogene*, 2010, 29(34): 4826-4837.
- [12] Fei P, El-Deiry WS. P53 and radiation responses[J]. *Oncogene*, 2003, 22(37): 5774-5783.
- [13] Bristow RG, Benchimol S, Hill RP. The p53 gene as a modifier of intrinsic radiosensitivity: implications for radiotherapy [J]. *Radiother Oncol*, 1996, 40(3): 197-223.
- [14] 田希凤, 刘冬梅, 张松辉, 等. 小干扰 RNA 对鼻咽癌 CNE-2 细胞 Bcl-2 基因的放射增敏研究[J]. *实用医学杂志*, 2012, 28(9): 1411-1413.
- [15] Fu SM, Tu ZH, Deng LQ, et al. Induction function of siRNA-mediated survivin gene silencing on nasopharyngeal carcinoma cell apoptosis[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1): 2537-2545.
- [16] Fu SM, Xu MX, Lin SM, et al. Association of cyclin D1 and survivin expression with sensitivity to radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma[J]. *Genet Mol Res*, 2014, 13(2): 3502-3509.
- [17] Jayasurya A, Dheen ST, Yap WM, et al. Inducible nitric oxide synthase and bcl-2 expression in nasopharyngeal cancer: correlation with outcome of patients after radiotherapy[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(3): 837-845.
- [18] Feng XP, Yi H, Li XH, et al. Identification of biomarkers for predicting nasopharyngeal carcinoma response to radiotherapy by proteomics[J]. *Cancer Res*, 2010, 70: 3450-3462.
- [19] 王中卫, 王亚利, 金迎迎, 等. 蛋白质组学分析放射抗拒性鼻咽癌细胞差异表达蛋白[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2014, 35(6): 810-815.
- [20] 李果. 鼻咽癌放疗抵抗相关 micro RNA 差异表达谱的建立[D]. 长沙: 中南大学, 2012.
- [21] Li G, Qiu Y, Su Z, et al. Genome-wide analyses of radioresistance-associated miRNA expression profile in nasopharyngeal carcinoma using next generation deep sequencing[J]. *PLoS One*, 2013, DOI: 10.1371/journal.pone.0084486.
- [22] Li XH, Qu JQ, Yi H, et al. Integrated analysis of differential miRNA and mRNA expression profiles in human radioresistant and radiosensitive nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *PLoS One*, 2014, DOI: 10.1371/journal.pone.0087767.
- [23] 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.
- [24] Qu C, Liang Z, Huang J, et al. MiR-205 determines the radioresistance of human nasopharyngeal carcinoma by directly targeting PTEN[J]. *Cell Cycle*, 2012, 11(4): 785-796.
- [25] Zhang T, Sun Q, Liu T, et al. MiR-451 increases radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells by targeting ras-related protein 14 (RAB14)[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(12): 12593-12599.
- [26] Qu JQ, Yi HM, Ye X, et al. MiR-23a sensitizes nasopharyngeal carcinoma to irradiation by targeting IL-8/Stat3 pathway[J]. *Oncotarget*, 2015, DOI: 10.18632/oncotarget.5117.
- [27] Qu JQ, Yi HM, Ye X, et al. MiRNA-203 reduces nasopharyngeal carcinoma radioresistance by targeting IL-8/AKT signaling[J]. *Mol Cancer Ther*, 2015, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-15-0461.
- [28] Wang D, Wang S, Liu Q, et al. SZ-685C exhibits potent anti-cancer activity in both radiosensitive and radioresistant NPC cells through the miR-205-PTEN-Akt pathway[J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2341-2347.

(申海菊 编辑)