

## 鼻咽癌放射治疗敏感性相关基因的研究进展

符生苗<sup>1</sup>, 许茂轩<sup>2</sup>, 林少民<sup>1</sup>

**摘要** 放射治疗是鼻咽癌治疗的主要手段之一,而鼻咽癌细胞的放射敏感性是放射治疗成败的关键。随着分子生物学的发展,发现鼻咽癌细胞内许多基因的异常表达与放射敏感性密切相关,甚至影响鼻咽癌患者的放疗疗效。鼻咽癌放射敏感性相关基因的研究被认为是可以揭开鼻咽癌放射敏感性奥秘的钥匙,放射治疗联合基因治疗有可能成为鼻咽癌治疗的有效方法之一。现就鼻咽癌放射敏感性的相关基因及其研究进展简要综述如下。

**关键词** 鼻咽癌;放射治疗;相关基因;研究进展

中图分类号 R739.63 文献标识码 A 文章编号:1009-9727(2012)10-1282-05

Genetic research progress of the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma. FU Sheng-miao, XU Mao-xuan, LIN Shao-min. (Department of Medical Laboratory, The People's Hospital of Hainan Province, Haikou 570311, China)

**Abstract:** Radiotherapy is the primary means of treatment of Nasopharyngeal carcinoma, but radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells is the key to the success of radiation therapy. With the development of molecular biology, radiosensitivity is closely related to the abnormal expression of many genes in Nasopharyngeal carcinoma cells and even affect the efficacy of radiotherapy of patients with Nasopharyngeal carcinoma. The radiosensitivity related genes is considered to be the key to uncover the mysteries of radiosensitivity, radiotherapy combined with gene therapy may become one of the effective treatment of Nasopharyngeal carcinoma. Radiosensitivity related genes and its research progress is briefly reviewed in this paper.

**Key words:** Nasopharyngeal carcinoma; Radiotherapy; Related gene; Research progress

鼻咽癌是我国南方地区非常常见的一种头颈部恶性肿瘤,由于鼻咽癌解剖位置的特殊性及其对放射线相当敏感的特点,因此利用高能放射线的电离辐射进行放射治疗是针对鼻咽癌最主要的治疗手段<sup>[1]</sup>。但鼻咽癌放疗的五年生存率很低,而且放射对机体损害大,多次放疗还容易导致癌细胞对放射线产生耐受性。放疗耐受导致肿瘤局部未能控制或复发是放疗失败的主要原因之一<sup>[2]</sup>。因此,降低鼻咽癌对放射线的耐受性,增强鼻咽癌对放射线的敏感性对提高鼻咽癌的放疗效果具有重要的临床意义。

随着医学分子生物学的发展,研究者们逐渐了解了放射治疗对肿瘤细胞造成杀伤的分子机理:放射线的电离辐射能够引起肿瘤细胞内部损伤,阻断细胞活动的过程,阻止正常的细胞分裂,从而诱导肿瘤细胞的细胞凋亡<sup>[3]</sup>。因此,与此相关的DNA损伤修复通路、细胞周期调控信号通路、细胞凋亡信号通路上的相关编码基因和蛋白,都可能与鼻咽癌放疗敏感性有关。目前对鼻咽癌放射敏感性的研究主要集中在以下三大类基因:一是DNA损伤修复基因、二是控制细胞周期的关卡基因、三是细胞凋亡相关基因。

### 1 DNA损伤的修复基因

放射线的电离辐射作用可使细胞DNA分子产生碱基损伤和DNA链断裂,引发细胞内一系列的生物

大分子反应。如得不到及时有效修复,或发生错误修复,使损伤积累至一定程度就可导致疾病。p53、DNA-PK及ATM(ataxia-telangiectasia mutant)基因主要通过影响鼻咽癌细胞中放射后损伤的DNA分子的修复能力起作用(图1)<sup>[4]</sup>。

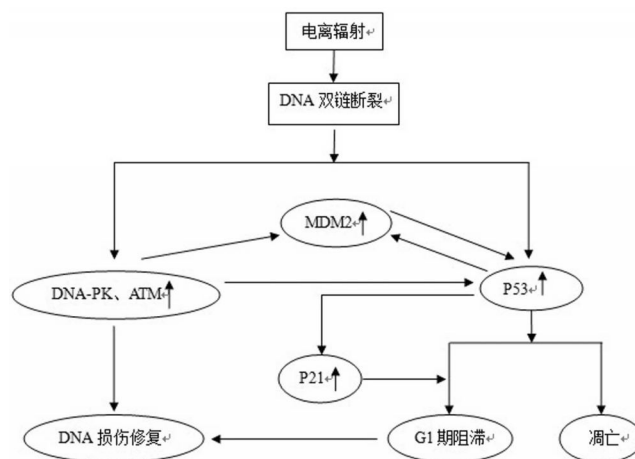


图1 DNA损伤修复影响放射敏感性的分子机制

Fig 1 The molecular mechanisms influencing radiosensitivity of DNA damage repair

p53基因与人类肿瘤密切相关,其编码蛋白是位于核内的一种磷酸化蛋白质,能与特异的DNA序列结合,其生物学功能是在G<sub>1</sub>期监视细胞基因的完整性。p53蛋白可分为野生型蛋白(wtp53)和突变型蛋白

基金项目 国家自然科学基金(No.81060223) 海南省自然科学基金(No.309086)

作者单位 1.海南省人民医院 海南 海口 570311; 2.海南大学生物化学与分子生物学硕士研究生 海南 海口 570208

作者简介 符生苗(1958~) 男,研究员,硕士研究生导师,主要从事分子遗传学和实验室管理研究。

(mtp53), wtp53为多功能的转录调节因子,具有抑癌作用,参与辐射等原因引起的DNA损伤的修复、细胞周期进展( $G_1$ 期阻滞)的调控和细胞凋亡过程的启动等。当细胞发生DNA损伤时, wtp53蛋白的表达会急剧升高,复制停止,细胞周期停滞在 $G_1$ 期以便进行修复,使细胞恢复正常状态,重新进入细胞周期。若损伤无法修复或修复失败,它可激活细胞凋亡机制引发细胞自杀,从而增强肿瘤细胞对放疗的敏感性<sup>[5]</sup>。wtp53基因发生基因改变即成为mtp53,该基因不但丧失了抑癌功能,还能促进细胞恶性转化。多数学者认为由于mtp53干扰DNA受损细胞的 $G_1$ 期抑制,使其很快进入S期,另外增加了DNA修复酶的活性、提高DNA修复能力,抗拒射线对凋亡过程的引导。wtp53基因缺乏或p53基因产物功能异常均会导致放疗不敏感<sup>[6-8]</sup>。石慧英等<sup>[9]</sup>研究结果表明NPC细胞中过表达的p53蛋白具有生物学功能,在放射诱导的NPC细胞损伤和凋亡中发挥重要作用。

p53蛋白的磷酸化,激活其下游的效应分子p21、Gadd45和Bax、Fas等表达上调,促使一系列抑癌基因转录表达,诱导细胞的 $G_1$ 期阻滞,同时,细胞损伤修复蛋白也被激活,如DNA-PK和ATM可识别损伤,并与断裂的DNA双链结合,通过DNA连接酶IV(ligase IV)参与修复损伤,如果DNA损伤严重无法修复,则细胞死亡<sup>[10]</sup>。有学者曾对83例鼻咽癌组织中p73蛋白的表达研究发现p73蛋白在鼻咽癌的发生发展中起了重要的作用<sup>[11]</sup>。p73基因是p53基因家族中发现的一个新成员,其蛋白产物不论在结构和功能都与p53蛋白有着很大程度的相似,因此p73与鼻咽癌放疗敏感性之间的关系值得探讨。

DNA依赖蛋白激酶(DNA dependent protein kinase, DNA-PK)是断裂DNA分子的感受器,能够识别异常的双链DNA结构,及时启动修复或程序性死亡,保证遗传信息的稳定性。其c-末端结构域和参与信号传导的PI-3K有同源性,是非同源末端连接(Non-homologous end joining, NHEJ)修复所必须的。DNA双链断裂(DNA double-strand breaks, DSB)是一种最严重的DNA损伤,是放射致死细胞的关键损伤<sup>[12]</sup>,如果DSB不修复,可导致染色体断裂和细胞死亡,因此DSB的修复能力直接影响组织细胞对放疗治疗的敏感性。DNA-PK在辐射诱导的DSB修复中起主要作用,其功能的下降或缺失必然会导致细胞损伤修复能力降低,从而增加细胞对放射线的敏感性<sup>[13]</sup>。Jiang等<sup>[14]</sup>发现DNA-PK可逆转鼻咽癌细胞系CNE-1的辐射抗性,该逆转作用不依赖细胞的p53功能状态;He等<sup>[15]</sup>研究表明DNA-PK活性较高的CNE1细胞比

CNE2细胞更能抵抗放射。曲颂等<sup>[16]</sup>也发现鼻咽癌细胞系CNE-2比CNE-1对射线更敏感,DNA-PKs在CNE-2中的表达明显高于CNE-1,两者之间有依赖关系,这提示DNA-PK与鼻咽癌细胞的放射敏感性有着密切的关系。

ATM基因是毛细血管扩张性共济失调综合征的致病基因,属于PI-3K激酶家族成员,其编码蛋白广泛表达于人体各种组织细胞中,有参与DNA损伤修复、阻止细胞凋亡和免疫调节等功能,是直接识别DNA损伤并起始一系列DNA损伤同源重组修复信号反应通路的关键分子<sup>[17]</sup>。ATM蛋白通过多种信号转导途径调控启动细胞对DNA损伤的反应,直接参与细胞放射敏感性的调节。辐射所致DNA损伤可活化能特异性感受DSB的ATM激酶并催化抑癌基因p53蛋白磷酸化,继而转录活化下游靶蛋白p21,以实现细胞周期 $G_1/S$ 和S期检查点的作用。辐射诱导ATM催化p53蛋白磷酸化,并介导p21转录活化是DNA损伤后 $G_1$ 检查点调控的基本机制。ATM基因变异致其产物ATM蛋白功能降低或缺失,从而导致细胞的放射治疗敏感性增加。Wang等<sup>[18]</sup>采用激光扫描共聚焦显微镜分析不同放疗敏感性鼻咽癌细胞株中的ATM蛋白表达,发现ATM蛋白在对鼻咽癌细胞系CNE1细胞中的表达水平低于CNE2细胞中的表达水平,与CNE1细胞放射敏感性低于CNE2细胞呈负相关,提示CNE2较CNE1对放射敏感可能与ATM蛋白表达水平低有关;而进一步的研究发现抑制CNE1细胞ATM/PI-3K的表达,能提高CNE1细胞的放射敏感性。Liu等<sup>[19]</sup>通过抑制CNE1细胞p21基因的表达,抑制其修复DNA损伤的功能,取得了放射增敏的效果。

## 2 控制细胞周期的关卡基因

p16基因是一种抑癌基因,它在细胞周期中发挥作用,直接参与细胞周期的调控,能特异性地抑制细胞周期蛋白依赖性激酶4(CDK4),使Rb蛋白保持去磷酸化且结合转录因子E2F,进而使细胞阻滞于 $G_1$ 期,一旦p16失活,细胞 $G_1$ 期缩短,细胞提前进入S期,细胞生长加速,最终导致癌症的发生。p16基因是细胞周期中的一种基本基因,其表达产物直接参与细胞增殖的负调节,这种调节是通过竞争性抑制Cyclin D1来实现的。p16基因的缺失、突变以及甲基化都会导致其功能异常。p16基因对于鼻咽癌放疗敏感的影响,主要与细胞周期调控有关。大多数的鼻咽癌患者其抑癌基因p16都出现失活现象,鼻咽癌p16基因治疗使鼻咽癌细胞阻滞于 $G_0/G_1$ 期,从而起到提高放疗敏感性的作用。Lee等<sup>[20]</sup>研究表明,鼻咽癌细胞株



CNE-1(p16呈低表达)与CNE-2(p16呈高表达)用腺病毒转染p16基因后,发现CNE-1降低肿瘤生存率和抑制肿瘤形成的效果明显高于CNE-2,认为鼻咽癌对放射的敏感性与内源性p16水平有关。

增殖细胞核抗原(PCNA)在细胞增殖的启动上起重要作用,是通过调控细胞周期来影响鼻咽癌放疗敏感性的。PCNA是一种分子量为36KD的蛋白质,定位于细胞核内,是DNA聚合酶 $\delta$ 的辅助蛋白。在细胞核内存在两种PCNA,可溶性PCNA与不溶性PCNA,不溶性PCNA较稳定,不容易被甲醇破坏、去污剂洗脱,这种PCNA在 $G_0 \sim G_1$ 期细胞中无明显表达,不过在 $G_1$ 晚期,其表达大幅度增加,S期达到高峰, $G_2 \sim M$ 期明显下降,其表达量的高低与DNA合成一致,因此检测不溶性PCNA在细胞中的表达,可以作为评价细胞增殖状态的一个指标<sup>[21]</sup>。莫浩元等<sup>[22]</sup>通过免疫组化等手段研究发现,PCNA表达的高低与鼻咽癌放疗敏感性有关。张娜等<sup>[23]</sup>报道Cyclin D1阳性表达及PCNA高表达的鼻咽癌患者放射敏感性更高,因此,在作为预测鼻咽癌放疗敏感性的标志上,PCNA有其优越性。

细胞周期素Cyclin D1是一种核蛋白,Cyclin D1蛋白在细胞周期的 $G_1$ 期调控起重要作用,它与CDK4/CDK6结合,介导pRb磷酸化,释放E2F转录因子,使其对细胞生长抑制效应失活,促进细胞进入S期,是 $G_1/S$ 期行进的控制点,是细胞周期中 $G_1$ 期向S期转化的重要调节因子,对于细胞行进必不可少。Cyclin D1过度表达引发细胞 $G_1/S$ 期调控检测点失调,可以促使 $G_1/S$ 期转换时间缩短,进而加速细胞周期的进程和引发细胞不可逆异常增殖,从而致使细胞增殖紊乱和凋亡失控。Cyclin D1是细胞周期调控因子中与细胞增殖最密切相关的基因,它参与细胞周期调控,在某种程度上反映细胞的增殖活性,而肿瘤细胞的增殖活性是影响鼻咽癌放疗敏感性的一个重要因素<sup>[24]</sup>。Coco等<sup>[25]</sup>研究发现Cyclin D1在没有四环素培养的乳腺肿瘤细胞系MCF7中增加了6倍后,Cyclin D1过表达细胞比非过表达细胞能更好的诱导细胞凋亡,对放疗更敏感。Shintanin等<sup>[26]</sup>研究比较口腔鳞状细胞癌细胞系和患口腔鳞状细胞癌行术前放疗的患者细胞中CyclinD1的表达程度,发现其表达程度和放疗敏感性有正相关。同时丁丝露等<sup>[27]</sup>也发现Cyclin D1表达程度与鼻咽癌细胞放疗敏感性呈正相关。但Milas等<sup>[28]</sup>在动物实验中发现Cyclin D1的表达与放射敏感性呈负相关。由于近年来有关Cyclin D1与肿瘤放疗敏感性关系的研究很少,与鼻咽癌放疗敏感性也尚未有定论,所以针对Cyclin D1的表达对预测放疗敏感性

的价值还需深入研究。

### 3 细胞凋亡调控基因

放射诱导肿瘤细胞凋亡是放疗的主要机理之一,肿瘤细胞凋亡程度与其放疗敏感性一致,细胞凋亡被认为是一种重要的放射敏感性指标。对凋亡基因的临床研究有助于从促进肿瘤细胞凋亡的角度去寻求提高放疗敏感性的方法。近年来的研究表明对凋亡通路靶向干涉治疗对提高肿瘤细胞的放疗敏感性有显著作用<sup>[29]</sup>。国外一些学者对小鼠移植瘤的研究结果显示,肿瘤细胞凋亡水平高者,肿瘤对放射线敏感<sup>[30]</sup>。细胞凋亡涉及一系列相关基因的激活、表达以及调控。

Bcl-2基因是一种原癌基因,它具有抑制细胞凋亡的作用。Bcl-2基因的产物可以抑制由多种细胞毒素所引起的细胞死亡,Bcl-2蛋白的过度表达能增强所观察细胞对大多数细胞毒素的抵抗性<sup>[31]</sup>。这一发现使人们认识到凋亡的各种信号转导途径有一个共同的通路,且该通路受Bcl-2调节。Bcl-2家族中抗凋亡蛋白和促凋亡蛋白的比率多少是决定癌细胞对放疗敏感性高低的关键。Bcl-2基因与鼻咽癌细胞的放疗敏感性密切相关,其主要是通过抑制鼻咽癌细胞凋亡来达到影响鼻咽癌细胞放射敏感性的作用<sup>[32]</sup>。对于鼻咽癌而言,有报道显示大约80%以上的鼻咽癌病例存在Bcl-2表达过高的现象<sup>[33]</sup>。Guo等<sup>[34]</sup>发现,当转基因鼻咽癌细胞系中的Bcl-2蛋白高表达时,在辐射后的存活率也高,而当降低这些癌细胞系的Bcl-2表达量后,癌细胞在遭受辐射后发生细胞凋亡的比率明显上升,总之,Bcl-2的过表达会降低细胞凋亡率,降低放疗敏感性。

Survivin也称生存素或存活素,是细胞凋亡抑制基因,是凋亡抑制蛋白家族(Inhibitor of apoptosis, IAPs)成员之一。Survivin具有抑制细胞凋亡和调节细胞分裂增殖的双重功能,它不仅抑制细胞凋亡,还特异性表达在细胞周期 $G_2/M$ 期,通过与细胞有丝分裂纺锤体的微管蛋白特异性结合,控制微管系统的稳定性,参与对细胞分裂的调控<sup>[35]</sup>。Survivin这种特异性是其他凋亡抑制蛋白所没有的,很可能成为一个新的广谱肿瘤诊断标志物,也是目前研究较多的放疗敏感性相关因子,细胞增殖过度、凋亡减少往往是放疗敏感性降低的原因之一。可见,Survivin是一个有潜在价值的预测放疗敏感性的分子标志,可作为放疗增敏的新靶点。Survivin与鼻咽癌放疗敏感性的关系的文献报道尚不多。Caspase家族是细胞凋亡的执行分子,如果肿瘤细胞内Caspase-3蛋白表达减少或不能顺利激活是肿瘤细胞产生放疗耐受的原因之一<sup>[36]</sup>。

Survivin 通过与凋亡效应分子 Caspase 中的 Caspase-3 和 Caspase-7 等直接或间接结合以及阻断与 CDK2、CDK4 相互作用阻断凋亡信号转导通路等方式来发挥其抑制细胞凋亡的特性,过表达后容易使细胞逃避 G<sub>2</sub>/M 期检查点,从而抵抗凋亡引起细胞增殖<sup>[37-38]</sup>。Survivin 表达于人与哺乳动物的胚胎发育组织和大多数肿瘤组织中,而在分化成熟的成人正常组织中不表达<sup>[39]</sup>,因此被认为是肿瘤的通用抗原,与肿瘤的发生、发展关系密切,受到众多研究者的广泛注意。Jin 等<sup>[40]</sup>利用 RNA 干扰技术抑制 Survivin 表达后能显著提高肝癌 HepG2 细胞系对 high-LET 放射的放疗敏感性。Yu 等<sup>[41]</sup>的研究也发现肾细胞癌细胞系中的 Survivin 表达被抑制时能够提高细胞的放疗敏感性。而黄东海等<sup>[42]</sup>利用细胞高通量大样本的组织微阵技术发现 Survivin 在鼻咽癌放疗敏感组明显呈高表达,与患者放疗敏感性呈正相关。

#### 4 小结

鼻咽癌是我国南方发病率和死亡率都较高的鼻咽部恶性肿瘤。由于鼻咽癌多属未分化和低分化鳞癌,对放射线具有较高的敏感性,并且肿瘤位置深在、隐蔽,无法外科大块切除。因此,放射治疗(放疗)被公认为是鼻咽癌最行之有效的治疗根治性方法,是治疗鼻咽癌的主要治疗手段,也是首选疗法,而肿瘤对放疗的敏感性是肿瘤放射治疗成败的关键。在临床上,不同个体的鼻咽癌患者存在着放疗敏感性的差异,放疗效果因人而异,部分患者在接受放疗后并没有出现理想的治疗效果。可见,探索寻找一种能快速、准确、灵敏的预测放射敏感性的有效指标,对实现早期预测不同个体患者放疗敏感性,制定合理的不同个体化的放疗方案以及联合基因治疗提供科学依据,提高患者的放疗效果具有重要临床意义。

#### 参考文献:

- [1] John GP, Marco T, Ronald JR, et al. Functional consequences of the sustained or transient activation by Bax of the mitochondrial permeability transition pore [J]. Bio Chem, 2002, 274(44): 31734-31739.
- [2] Hipfner DR, Gaudie SD, Deely RG, et al. Detection of the Mr 190,000 multidrug resistance protein, MRP, with monoclonal antibodies [J]. Cancer Res, 1994, 54:5788.
- [3] Xia YF. Practical nasopharyngeal carcinoma radiotherapy[J]. Beijing: Beijing Medical University Press, 2003, 138. (In Chinese)  
(夏云飞. 实用鼻咽癌放射治疗学[J]. 北京: 北京医科大学出版社, 2003, 138.)
- [4] S. Banin, L. Moyal, S.-Y. Shieh, et al. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage [J]. Science, 1998, 281: 1674-167.
- [5] Zhong WM, Ma LP, Cai YL, et al. Relationship between the expression of p53 protein and the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma [J]. Guangxi Medical Journal, 2009, 31(4):471-473. (In Chinese)  
(钟伟铭, 马丽萍, 蔡永林, 等. P53 蛋白表达与鼻咽癌放疗敏感性关系的研究[J]. 广西医学, 2009, 31(4):471-473.)
- [6] Haupt S, Haupt Y. Importance of p53 for cancer onset and therapy [J]. Anticancer Drugs, 2006, 17(7):725-732.
- [7] Mimeault M, Batra SK. Recent advances on multiple tumorigenic cascades involved in prostatic cancer progression and targeting therapies [J]. Carcinogenesis, 2006, 27(1):1-22.
- [8] Gulla A, Mukherjee J. Advances in the biology of astrocytomas [J]. Curr Opin Neurol, 2004, 17(6):655-662.
- [9] Shi HY, Sun Y, Yi H, et al. Effect of p53 knockdown on the radiobiological characteristics of nasopharyngeal carcinoma cell line CNE2 [J]. Intern J Pathol and Clin Med, 2008, 28(2):97-102. (In Chinese)  
(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, 28(2): 97-102.)
- [10] M Masuda, A shinokuma, N Hirakawa, et al. Expression of Bcl-2, p53, and Ki-67 and outcome of patients with primary nasopharyngeal carcinomas following DNA-damaging treatment [J]. Head Neck, 1998, 20(7):640.
- [11] Dou YL, Feng HZ. Research progress of nasopharyngeal carcinoma associated genes [J]. Medi J National Defending Forces in Southwest China, 2009, 11:1155-1158. (In Chinese)  
(窦艳玲, 冯怀志. 鼻咽癌相关基因的研究进展[J]. 西南国防医药, 2009, 11:1155-1158.)
- [12] Sun JH, Tao XJ. Correlations between DNA-PK and radio/chemo-sensitization of tumor [J]. J Dalian Medical University, 2007, 29(6): 597-599. (In Chinese)  
(孙建华, 陶秀娟. DNA-PK 与肿瘤放化疗敏感性的关系 [J]. 大连医科大学学报. 2007, 29(6):597-599.)
- [13] Zhuang L, Yu SY. DNA-PK as the target for enhancing sensitivity of radiotherapy and chemotherapy [J]. Chin J Cancer Prev Treatment, 2009, 16(1):74-77. (In Chinese)  
(庄亮, 于世英. DNA-PK 作为放化疗增敏靶点的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2009, 16(1):74-77.)
- [14] Jiang CB, Liu XF, He YX. Effect of DNA-PKcs antisense oligodeoxynucleotides on radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cell lines with different p53 function statuses [J]. Cancer, 2008, 27(2):139-143.
- [15] He Yu-xiang, Zhong Ping-ping, Yan Shan-shan. DNA-dependent protein kinase activity and radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cell lines CNE1/CNE2 [J]. Acta Physiologica Sinica, 2007, 59(4):524-533.
- [16] Qu S, Zhu XD, Li DR. Relationship between the expression of DNA-PKcs and radiosensitivity in nasopharyngeal carcinoma cell lines [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2007, 34(4): 237-240. (In Chinese)  
(曲颂, 朱小东, 黎丹戎. 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, 34(4):237-240.)
- [17] Lobrich M, Jeggo PA. The two edges of the ATM sword: co-operation between repair and checkpoint functions [J]. Radiother Oncol, 2005, 76(2): 112-118.
- [18] Wang HM, Chen LH, Zheng XK, et al. The role of cell cycle arrest in radiosensitization of nasopharyngeal carcinoma cell line CNE1 by in-

- hibiting ATM expression [J]. *Cancer*, 2008, 27(5):466–470.
- [19] Liu Xiu-fang, Xia Yun-fei, Lia Man-zhi, et al. The effect of p21 anti-sense oligodeoxynucleotides on the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells with normal p53 function [J]. *Cell Biology International*, 2006, 30(3):283–287.
- [20] Andrew Wing Cheong Lee, Jian-Hua Li, Willa Shi, et al. p16 Gene therapy: A potentially efficacious modality for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol cancer Ther*, 2003, 2:961.
- [21] Li F, Ambrosini G, Chu E, et al. Control of apoptosis and mitotic spindle checkpoint by survivin [J]. *Nature*, 1998, 369: 580–583.
- [22] Mo HY, Zhang CQ, Feng K, 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. (In Chinese)  
(莫浩元, 张昌卿, 冯凯, 等. 鼻咽癌组织中 P53 和 PCNA 表达与临床分期、VCA-IgA、EA、Igh、放射敏感性和预后的关系 [J]. *癌症*, 2004, 2(11):1551–1554.)
- [23] Zhang N, Li G. The relationships between cyclin D1 and PCNA expressions and radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Bull Chin Cancer*, 2003, 12(12):740–742. (In Chinese)  
(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.)
- [24] Cho WC, Yip TT, Yip C, et al. Identification of serum amyloid A protein as a potentially useful biomarker to monitor relapse of nasopharyngeal cancer by serum proteomic profiling [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:43–52.
- [25] Coco Martin JM, Balkencndc A, Verschoor T, et al. Cyclin D 1 overexpression enhances radiation-induced apoptosis and radiosensitivity in a breast tumor cell line [J]. *Cancer Res*, 1999, 59: 1134–1140.
- [26] Shintani S, Mihara M, Nakahara Y, et al. Apoptosis and p53 are associated with effect of preoperative radiation in oral squamous cell carcinomas [J]. *Cancer lett*, 2000, 154:71–77.
- [27] Ding SL, Li G. The research of survivin, cyclin D1 and nm23-H1 protein expression and haryngeal cancer radiotherapy prognosis [D]. Shenyang: China Medical University, 2010, 42–47. (In Chinese)  
(丁丝露, 李光. Survivin, Cyclin D1 和 nm23-H1 蛋白表达程度与鼻咽癌放射治疗预后的相关关系 [D]. 沈阳: 中国医科大学, 2010. 42–47.)
- [28] Milas L, Akimoto T, Hunter NR, et al. Relationship between cyclin D1 expression and poor radioresponse of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002, 52(2):514–521.
- [29] Weng DS, Wu ZR, Wang S, et al. Effect of silencing epidermal growth factor receptor expression by RNA interference on the growth of nasopharyngeal carcinoma cell [J]. *J South Med Univa*, 2006, 26: 71–74.
- [30] Shi W, Bastianutto C, Li A, et al. Multiple dysregulated pathways in nasopharyngeal carcinoma revealed by gene expression profiling [J]. *Int J Cancer*, 2006, 119:2467–2675.
- [31] Fachiroh J, Paramita DK, Hariwiyanto B, et al. Single-assay combination of Epstein-Barr virus (EBV) EBNA-1 and viral capsid antigen-p18-derived synthetic peptides for measuring anti-EBV immunoglobulin G (IgG) and IgA anti-body levels in sera from nasopharyngeal carcinoma patients: options for field screening [J]. *J Clin Microbiol*, 2006, 44:1459–1467.
- [32] Tsang CW, Lin X, Gudgeon NH, et al. CD4<sup>+</sup> T-cell responses to Epstein-Barr virus nuclear antigen EBNA-1 in Chinese populations are highly focused on novel C-terminal domain-derived epitopes [J]. *J Virol*, 2006, 80:8263–8266.
- [33] Brendan P Eckelman, Guy S Salvesen, Fiona L Scott, et al. Human inhibitor of apoptosis proteins: why xiap is the black sheep of the family [J]. *EMBO reports*, 2006, 7:988–994.
- [34] Guo C, Pan ZG, Li DJ, et al. The expression of p63 is associated with the differential stage in nasopharyngeal carcinoma and EBV infection [J]. *J Transl Med*, 2006, 4:23.
- [35] Shi X, Yuan X, Tao D, et al. Analysis of DNA ploidy, cell cycle and Ki67 antigen in nasopharyngeal carcinoma by flow cytometry [J]. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*, 2005, 25:198–201.
- [36] Zhao GQ, Xu Y, Wang Q. Significance of serum vascular endothelial growth factor test before radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 2005, 3: 274–277.
- [37] Mai HQ, Zeng ZY, Zhang CQ, et al. Elevated plasma big ET-1 is associated with distant failure in patients with advanced-stage nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer*, 2006, 106:1548–1553.
- [38] Doustjalali SR, Yusof R, Govindasamy GK, et al. Patients with nasopharyngeal carcinoma demonstrate enhanced serum and tissue ceruloplasmin expression [J]. *J Med Invest*, 2006, 53:20–28.
- [39] Tanaka K, Iwamoto S, Gon G, et al. Expression of survivin and its relationship to loss of apoptosis in breast carcinomas [J]. *Clin Cancer Res*, 2000, 6(6):127–134.
- [40] X. D. Jin, Q. Li, Q. F. Wu, et al. Inhibiting survivin expression increases the radiosensitivity of human hepatoma HepG2 cells to High-LET Carbon Ions [J]. *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, 2009, 25(3):166–169.
- [41] Yu Lei, Zhang Geng, Wu Guo-Jun, et al. Prognostic significance of survivin expression in renal cell cancer and its correlation with radioresistance [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2010, 344:23–31.
- [42] Huang DH, Tian YQ, Qiu YZ, et al. A study on PCNA and survivin as the molecule marks to predict tumor radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Journal of Tongji University (Medical Science)*, 2006, 25(5):39–42. (In Chinese)  
(黄东海, 田勇泉, 邱元正, 等. 应用 PCNA 和 survivin 预测鼻咽癌放疗敏感性的研究 [J]. *同济大学学报 (医学版)*, 2006, 25(5) 39–42.)

收稿日期 2012-08-12 编辑 谢永慧