

- T cells, alveolar macrophages and bronchial biopsies of normal and asthmatic subjects [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2012, 9; 5.
- [9] Wiehagen KR, Pulko V, Van Keulen V, et al. Retraction: induction of a Th1 response from Th2-polarized T cells by activated dendritic cells: dependence on TCR; peptide-MHC interaction, ICAM-1, IL-12, and IFN-gamma [J]. *J Immunol*, 2010, 184(11): 6555.
- [10] Park SK, Dahmer MK, Quasney MW. MAPK and JAK-STAT signaling pathways are involved in the oxidative stress-induced decrease in expression of surfactant protein genes [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2012, 30(2): 334-346.
- [11] Cang CX, Luan B. Expression of basic fibroblast growth factor and nuclear factor-kappaB and the effect of budesonide on their expression in rats with asthma [J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2009, 11(5): 393-396.
- [12] Cui J, Chen PB, Yang XF, et al. Effect of the simple acupuncture catgut embedding on the expression of ICAM-1, NF-kappaB and airway inflammation in rats with asthma [J]. *Zhongguo Zhen Jiu*, 2010, 30(2): 141-145.
- [13] Hewson CA, Haas JJ, Bartlett NW, et al. Rhinovirus induces MUC5AC in a human infection model and in vitro via NF-kappaB and EGFR pathways [J]. *Eur Respir J*, 2010, 36(6): 1425-1435.
- [14] Fujisawa T, Velichko S, Thai P, et al. Regulation of airway MUC5AC expression by IL-1beta and IL-17A; the NF-kappaB paradigm [J]. *J Immunol*, 2009, 183(10): 6236-6243.
- [15] Song KS, Yoon JH, Kim KS, et al. c-Ets1 inhibits the interaction of NF-kappaB and CREB, and downregulates IL-1beta-induced MUC5AC overproduction during airway inflammation [J]. *Mucosal Immunol*, 2012, 5(2): 207-215.
- [16] Meng Z, Yan C, Deng Q, et al. Curcumin inhibits LPS-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells in vitro via ROS-related TLR4-MAPK/NF-kappaB pathways [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(7): 901-911.
- [17] Janssen-Heininger YM, Poynter ME, Aesif SW, Pantano C, et al. Nuclear factor kappaB, airway epithelium, and asthma: avenues for redox control [J]. *Proc Am Thorac Soc*, 2009, 6(3): 249-255.
- [18] Siomek A. ANF-kappaB signaling pathway and free radical impact [J]. *Acta Biochim Pol*, 2012, 59(3): 323-331.
- [19] Park SJ, Lee KS, Lee SJ, et al. L-2-Oxothiazolidine-4-Carboxylic acid or alpha-Lipoic acid attenuates airway remodeling: involvement of nuclear Factor-kappaB (NF-kappaB), nuclear factor erythroid 2p45-Related factor-2 (Nrf2), and Hypoxia-Inducible factor (HIF) [J]. *Int J Mol Sci*, 2012, 13(7): 7915-7937.
- [20] Doi T, Obayashi K, Kadowaki T, et al. PI3K is a negative regulator of IgE production [J]. *Int Immunol*, 2008, 20(4): 499-508.
- [21] So L, Fruman DA. PI3K signalling in B- and T-lymphocytes; new developments and therapeutic advances [J]. *Biochem J*, 2012, 442(3): 465-481.
- [22] Lee KS, Park SJ, Kim SR, et al. Inhibition of VEGF blocks TGF-beta1 production through a PI3K/Akt signalling pathway [J]. *Eur Respir J*, 2008, 31(3): 523-531.
- [23] Jang S, Park JW, Cha HR, et al. Silver nanoparticles modify VEGF signaling pathway and mucus hypersecretion in allergic airway inflammation [J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7: 1329-1343.
- [24] Riedl MA, Nel AE. Importance of oxidative stress in the pathogenesis and treatment of asthma [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2008, 8(1): 49-56.

(收稿日期: 2013-10-18 修回日期: 2013-11-28)

## 微小 RNA 鼻咽癌潜在的诊断标志和治疗靶点

龙表利<sup>1</sup>综述, 胡国华<sup>2△</sup>审校

(1. 重庆市大足区人民医院耳鼻喉科 402360; 2. 重庆医科大学附属第一医院耳鼻喉科 400016)

关键词: 鼻咽肿瘤; 微 RNAs; 生物学标记

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2014.07.043

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)07-0877-04

鼻咽癌主要为非角化鳞状细胞癌, 其恶性程度很高, 伴随着局部浸润和早期远处转移。鼻咽癌的病因主要包括 3 个方面, 即遗传易感性、环境因素和 EB 病毒 (EBV) 感染, 然而, 鼻咽癌发病的分子机制仍未完全明确。鼻咽癌对放疗非常敏感, 如果肿瘤仅局限于鼻咽部, 可以通过放疗治愈。遗憾的是, 30%~40% 确诊的患者已经到了晚期, 他们往往在治疗 4 年后

出现远处转移或局部复发。因此, 迫切需要更深入地研究鼻咽癌的分子机制, 寻找早期诊断和预后的生物标志物及开发新的治疗方案。

从体液中检测生物学标志物的方法叫做“体液活检”。最近, 这种方法被高度重视, 因为细胞内自由核酸类物质 DNA、mRNA 和微小 RNA (miRNA) 作为血液中生物学标志物具有

潜在的价值。这些天然的内源性小 RNA 分子可以下调或抑制 mRNA 的表达,在很多生物学进程中发挥重要的作用,如肿瘤的发生、发展。他们可能不仅是潜在的生物标志物,还是克服耐药性和肿瘤复发的药物靶点。本文主要从 miRNA 与鼻咽癌、miRNA 作为诊断和预后的生物学标志物及 miRNA 作为鼻咽癌的治疗靶点 3 个方面进行了综述。

## 1 miRNA 与鼻咽癌

**1.1 miRNA** miRNA 是一类内源性非编码 RNA 分子,长度为 22 个核苷酸,新近发现在所有真核生物中起转录后调控作用。早在 1993 年,miRNA 在新杆状线虫 *lin-4* 类中首次被发现<sup>[1]</sup>。*Lin-4* 编码小 RNA,通过反义 RNA 之间相互作用调节 *lin-14* 翻译。最初,人们认为 *lin-4* 仅在蛔虫中存在,并没有得到广泛的关注。直到 2001 年,3 个研究团队同时报道了他们关于 miRNA 作为基因沉默调节器的研究<sup>[2-4]</sup>。之后,这些 miRNA 受到极大的关注。目前,在所有多细胞真核生物、一些单细胞真核生物甚至一些非细胞生物(如病毒)中都已明确有 miRNA 的存在。研究发现 miRNA 在高等生物中是 RNA 调节器中最重要的一类。基于生物信息学分析,在多细胞真核生物中,miRNA 调节超过 60% 的基因。

一个成熟的 miRNA 作为反式作用因子调节大多数基因,彻底改变了人们对基因调控网络的看法。据统计,大约 50% miRNA 定位在易碎的染色体区,在肿瘤发生、发展中,这些染色体区域可能会出现 DNA 扩增、缺失和易位。另一个重大的发现是在 2004 年成功鉴定病毒编码的 miRNA(病毒 miRNA, vmiRNA)<sup>[5]</sup>。肿瘤相关 vmiRNA 在肿瘤发生、发展中起了重要作用。

**1.2 miRNA 在鼻咽癌中的机制** 众所周知,鼻咽癌的发病机制是一个非常复杂的过程,有许多重要的分子和相应的信号通路参与。研究证实 EBV 潜伏膜蛋白、Wnt/ $\beta$ -catenin 通路的分子、生长因子和细胞外基质参与调节 MAPK/ERK 信号通路,在鼻咽癌发生、细胞增殖和转移的所有步骤中 miRNA 起了一个关键的作用。许多科学家致力于发现 miRNA 在鼻咽癌发展中的功能。MiR-200a 靶基因 ZEB2 和  $\beta$ -catenin 不仅抑制鼻咽癌细胞的生长、迁移和侵袭,而且有助于上皮细胞间质向干细胞的过度,这是致癌作用的关键步骤<sup>[6]</sup>。c-Myc 是细胞癌变的关键因子,研究表明 c-Myc 调节一系列 miRNA 且被 miRNA 调节,如 miR-34b、-34c、-18a、-29a/b、-100、-141、-221 和 let-7 家族成员。miRNA 功能失调导致一些其他重要分子的异常,如 EZH2,一个多硫蛋白基因产物,调节组蛋白 3 的甲基化<sup>[7-8]</sup>;Plk1,调节 G<sub>2</sub>/M 期过渡的激酶;ROBO1,血管生成受体和调节子;Cox-2,前列腺素合成的限速酶。所有这些蛋白质在发病机理、转移和预后差等方面起了重要作用。两大实验室同时证明了 miRNA(miR-26a、-98、-101)失调导致 EZH2 致癌基因过表达、细胞增殖、肿瘤形成和抑制细胞分化。在鼻咽癌中,降低 miR-26a 表达能够激活 c-myc、细胞周期蛋白 D3 和 E2、细胞周期依赖激酶 CDK4 和 CDK6,抑制 CDK 抑制剂 p14、ARF、p21、CIP1 的表达<sup>[7-8]</sup>。miR-100 下调导致 Plk1 过表达。通过 miRNA 使 Plk1 表达沉默导致细胞有丝分裂显著增强<sup>[9]</sup>。抑制 miR-26b 导致 COX-2 蛋白在去铁敏(解毒药,DFOM)处理的鼻咽癌细胞中表达上调。MiR-10b 在 EBV 阳性的 C666-1/LMP 鼻咽癌细胞中上调。相反的,在 LMP1 阴性的 C666-1 细胞过表达 miR-10 使鼻咽癌细胞侵袭性增强并

导致荷瘤裸鼠死亡。下调 miR-218,导致 SLIT 表观遗传学沉默,细胞凋亡蛋白 BIRC5 在鼻咽癌细胞中过表达。MiR-28 通过下调 SLIT2-ROBO1 通路抑制鼻咽癌进展。

## 2 miRNA 作为诊断和预后的标志物

**2.1 EBV 编码的 vmiRNA** EBV 基因组总共有 25 个 EBV miRNA 前体和 44 个成熟 vmiRNA,对应 BHRF1 区(4 个 miRNA)和 BART 区(40 个 miRNA)。研究表明在鼻咽癌中 BHRF1 区无 miRNA 表达,然而,BART miRNA 调节病毒和宿主靶点使其潜伏感染更容易,同时诱发致癌信号。

至今,在鼻咽癌中只有少数 EBV miRNA 功能和作用靶点已经明确。据文献报道,已有 3 个 EBV miRNA,(miR-BART1-5p、miR-BART16 和 miRBART17-5p)引起 EBV 蛋白 LMP1 下调<sup>[10]</sup>。LMP1 调节核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号从而控制宿主细胞的生长和凋亡,通过 miR-BART5 下调宿主细胞基因 PUMA 抑制病毒感染的宿主细胞凋亡<sup>[11]</sup>。MiR-BART2 靶向作用于 EBV DNA 聚合酶 BALF5,可能在细胞溶解到潜伏感染的过渡期通过延缓病毒的复制促进病毒进入潜伏期<sup>[12]</sup>。通过 miR-BART2 使 LMP2A 表达下调,有可能允许 EBV 感染的鼻咽癌细胞逃离宿主的免疫监督<sup>[13]</sup>。miR-BHRF1-3 抑制干扰素诱导 CXCL11,可阻断 EBV 从 T 细胞感染 B 细胞。然而下调应急诱导的自然杀伤(NK)细胞如 MICB,miR-BART2-5p 导致病毒从识别和消除的 NK 细胞中逃逸<sup>[14-15]</sup>。Wong 等<sup>[16]</sup>报道,通过 miRNA 调节宿主与病毒相互作用机制,揭示 miRNA 涉及到鼻咽癌的发病机制,而且对临床运用“体液活检”筛选生物学标志物具有巨大潜力,因为宿主血清 vmiRNA 与 EBV vmiRNA 有明确的相关性。EBV 编码的 miRNA 见表 1。

表 1 鼻咽癌中 EBV 编码的 miRNA

vmiRNA	靶基因	功能
BART1-5p	LMP1 <sup>[10]</sup>	癌基因,信号转导
BART5-5p	PUMA <sup>[11]</sup>	易于潜伏,抗凋亡
BART16	LMP1 <sup>[10]</sup>	癌基因,信号转导
BART17-5p	LMP1 <sup>[10]</sup>	癌基因,信号转导
	APC,NKD <sup>[16]</sup>	抑癌基因,Wnt 通路抑制剂
BART6-5p	EBNA2 <sup>[15]</sup>	上调 LMP1
	Dicer <sup>[15]</sup>	解除双链 RNA
BART18-5p	NLK <sup>[16]</sup>	激酶,参与 Wnt 和 MAPK 通路
BART7-3p	APC <sup>[16]</sup>	抑癌基因,抗 Wnt 信号通路
BART9-3p	BTrCP,XSOX17 <sup>[16]</sup>	转录因子
BART22	LMP2A <sup>[13]</sup>	信号转导
BART19-3p	WIF1,APC,NLK <sup>[16]</sup>	抑癌基因,Wnt 通路抑制剂
BART14-3p	NLK <sup>[16]</sup>	激酶,参与 Wnt 和 MAPK 通路
BART2-5p	BALF5 <sup>[12]</sup>	DNA 聚合酶,易于潜伏
	Cxxc4 <sup>[16]</sup>	锌指蛋白
	MICB <sup>[14]</sup>	NK 细胞配体

**2.2 人类宿主编码的 miRNA** 实时调查原始致癌 EBV 和宿主细胞相互作用并揭示病毒与细胞的监管动态比较困难。然而,仍然可以在临床样本中检测到 miRNA,在体内外试验中研

究他们的功能。

最近,人们尝试各种各样的方法在临床鼻咽癌标本中发现人类 miRNA 及与 TNM 分期的联系。2008 年, Sengupta 等<sup>[17]</sup>运用激光显微切割成对的鼻咽癌组织(肿瘤组织和癌旁组织)揭示了 miRNA 表达谱。他们发现 8 个(共 207) miRNA 较明显的表达改变,进一步研究 miR-29c 的功能显示这个宿主 miRNA(hmiRNA)通过细胞外基质蛋白参与了鼻咽癌细胞的侵袭和转移。后来,用 PCR miRNomes 研究,鼻咽癌细胞中 35 个(共 270) hmiRNA 有显著的改变<sup>[18]</sup>。最近,34 个 hmiRNA 的表达改变通过组织芯片研究,且与鼻咽癌临床分期相关。引人注目的是,神经系统和感官知觉的发育与鼻咽癌相关<sup>[19]</sup>。从 5 对鼻咽癌组织和癌旁组织 miRNomes 中, Wong 等<sup>[16]</sup>利用一个大规模的阵列(包含 850 个宿主 miRNA 和 39 个 EBV 病毒 miRNA)研究宿主病毒相互作用。

**2.3 细胞自由 miRNA** 除了大多数人们关注的细胞内 miRNA,最近在 EBV 阳性的细胞外基质中发现一些 miRNA。这些循环 miRNA 能够进一步参与和抑制周围细胞和临近受体细胞的功能<sup>[20]</sup>。Rechavi 等<sup>[21]</sup>报道称,当 EBV 编码的 miRNA 与 B 细胞共培养,B 细胞向非 EBV 感染的 T 细胞转化。更重要的是,他们发现 miRNA 在受体 T 细胞中使目标基因表达沉默。另外一个研究显示在多个鼻咽癌细胞中(如 C15、C17 和 C666-1), BART miRNA-1(miR-1-5p 和 5)和 BART miRNA-2(miR-7-3p、12 和 13)被释放到细胞外基质中;此外, BART miRNA 在鼻咽癌裸鼠和鼻咽癌患者血清中均能检测到<sup>[22]</sup>。Meekes 等<sup>[23]</sup>不仅检测到鼻咽癌细胞分泌 BART-miRNA,而且鉴定了病毒肿瘤蛋白 LMP1 作为分泌 BART-miRNA 的信使。在这项研究中,进一步评估 LMP1 在调节外分泌体(如 BART-miRNA)中的作用, LMP1 增加表皮生长因子受体的释放,导致细胞外调节蛋白激酶(ERK)和 PI3K/Akt 信号通路的活化。近日,在血清中检测到 EBV 编码的 cfmiRNA<sup>[16]</sup>。研究人员首次运用微阵列技术分析 5 对鼻咽癌组织芯片 vmiRNA 的表达差异,用实时定量 PCR 技术证实了表达上调的 vmiRNA 有 12 个(BART1-3p、2-5p、5、6-5p、6-3p、7、8、9、14、17-5p、18-5p、19-3p)。他们发现鼻咽癌患者血清中的 vmiRNA 与鼻咽癌细胞中的 vmiRNA 在数量上有明确的相关性。从生物信息学角度进一步分析结果提示 BART vmiRNA 是许多信号通路的靶分子。显然, vmiRNA 参与 PTEN(PI3K/AKT 通路)和 Wnt 信号通路(表 1),包括抑癌基因如 WIF1、NKD、CXCC4 和 APC(关键的 Wnt 抑制分子)和一些其他的信号分子如 Wnt 级联信号(ERK 信号的 NLK 和调节泛素水解的 BTRCP)相互调节<sup>[16]</sup>。

### 3 miRNA 基因治疗

携带 miRNA 的慢病毒可用于鼻咽癌的基因治疗。2009 年, Li 等<sup>[24]</sup>用慢病毒表达 miR-155 使环氧合酶-2(cox-2)在鼻咽癌细胞 C666-1 中表达沉默。他们研究表明 Lenti-miR-155 可能会是一个更好的 cox-2 抑制剂。Qu 等<sup>[25]</sup>通过研究 miR-155 导致无线电电阻锰超氧化物歧化酶(SOD2)的沉默是否减少鼻咽癌抗电离辐射,结果表明 miR-155 在 CNE1 细胞过表达, 65% SOD2 mRNA 和 80% 蛋白质下调,克隆形成减少(从 24.5% 减少到 9.67%),提示 miR-155 可能会提高鼻咽癌放疗效率。而 Lenti-miR-26a 显著抑制鼻咽癌细胞在裸鼠体内成瘤能力,提示了一个潜在的治疗价值<sup>[7]</sup>。

### 4 结论与展望

miRNA 在鼻咽癌中各种生物功能的研究为人们提供了很有价值的信息,揭露了 EBV 相关性鼻咽癌发生的潜在机制。EBV 利用他的 vmiRNA 通过推迟复制周期使其更容易在体内潜伏(如通过 BART 2-5p 失去对 BALF5 的调节功能)和逃避 NK 细胞(如 MICB)。一旦 EBV 成功定居于易感的上皮细胞,病毒侵袭性感染逐渐变得活跃起来,渐渐开始有选择性地表达其癌基因和几个致癌 miRNAs,如 LMP1/2 和 BART miRNA 在几个通路中关键调节分子信号转换过程中相互交流如  $\beta$ -catenin、NF- $\kappa$ B、ERK、c-myc。致癌作用经过多步骤积累,鼻咽上皮细胞逐渐发展为一个肿瘤微环境,伴随异常基因表达,增殖不受控制(如 PIK1、cyclin D 和 E)和抗细胞凋亡(如 PU-MA)。EBV 甚至可以释放致癌物质,这些物质携带超负荷的病毒和细胞产物(如 LMP1、vmiRNA 和 EGFR)到体液中形成一个易于肿瘤转移和侵袭的环境(如 MMPs、Cox-2、ROBO1 和 ECM)。

通过 microRNA 增进宿主与病毒之间相互交流作用,如 hmiRNA 和 vmiRNA,为鼻咽癌肿瘤形成提供可能的潜在机制。hmiRNA 和 vmiRNA 的大量研究,不仅可以作为潜在的生物学标志物用于筛查高危人群,而且可以成为鼻咽癌治疗靶点,增加鼻咽癌化疗敏感性,降低复发和耐药性。

### 参考文献:

- [1] Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14* [J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843-854.
- [2] Lagos-Quintana M, Rauhut R, Lendeckel W, et al. Identification of novel genes coding for small expressed RNAs [J]. *Science*, 2001, 294(5543): 853-858.
- [3] Lau NC, Lim LP, Weinstein EG, et al. An abundant class of tiny RNAs with probable regulatory roles in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Science*, 2001, 294(5543): 858-862.
- [4] Lee RC, Ambros V. An extensive class of small RNAs in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Science*, 2001, 294(5543): 862-864.
- [5] Pfeffer S, Zavolan M, Grässer FA, et al. Identification of virus-encoded microRNAs [J]. *Science*, 2004, 304(5671): 734-736.
- [6] Xia H, Cheung WK, Sze J, et al. miR-200a regulates epithelial-mesenchymal to stem-like transition via ZEB2 and beta-catenin signaling [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(47): 36995-37004.
- [7] Lu J, He ML, Wang L, et al. MiR-26a inhibits cell growth and tumorigenesis of nasopharyngeal carcinoma through repression of EZH2 [J]. *Cancer Res*, 2011, 71(1): 225-233.
- [8] Alajez NM, Shi W, Hui AB, et al. Enhancer of zeste homolog 2 (EZH2) is overexpressed in recurrent nasopharyngeal carcinoma and is regulated by miR-26a, miR-101, and miR-98 [J]. *Cell Death Dis*, 2010, 1(1): e85.
- [9] Shi W, Alajez NM, Bastianutto C, et al. Significance of

- Plk1 regulation by miR-100 in human nasopharyngeal cancer[J]. *Int J Cancer*, 2010, 126(9):2036-2048.
- [10] Lo AK, To KF, Lo KW, et al. Modulation of LMP1 protein expression by EBV-encoded microRNAs[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(41):16164-16169.
- [11] Choy EY, Siu KL, Kok KH, et al. An Epstein-Barr virus-encoded microRNA targets PUMA to promote host cell survival[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(11):2551-2560.
- [12] Barth S, Pfuhl T, Mamiani A, et al. Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART2 down-regulates the viral DNA polymerase BALF5[J]. *Nucleic Acids Res*, 2008, 36(2):666-675.
- [13] Lung RW, Tong JH, Sung YM, et al. Modulation of LMP2A expression by a newly identified Epstein-Barr virus-encoded microRNA miR-BART22[J]. *Neoplasia*, 2009, 11(11):1174-1184.
- [14] Nachmani D, Stern-Ginossar N, Sarid R, et al. Diverse herpesvirus microRNAs target the stress-induced immune ligand MICB to escape recognition by natural killer cells[J]. *Cell Host Microbe*, 2009, 5(4):376-385.
- [15] Iizasa H, Wulff BE, Alla NR, et al. Editing of Epstein-Barr virus-encoded BART6 microRNAs controls their dicer targeting and consequently affects viral latency[J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(43):33358-33370.
- [16] Wong AM, Kong KL, Tsang JW, et al. Profiling of Epstein-Barr virus-encoded microRNAs in nasopharyngeal carcinoma reveals potential biomarkers and oncomirs[J]. *Cancer*, 2012, 118(3):689-710.
- [17] Sengupta S, den Boon JA, Chen IH, et al. MicroRNA 29c is down-regulated in nasopharyngeal carcinomas, up-regulating mRNAs encoding extracellular matrix proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(15):5874-5878.
- [18] Chen HC, Chen GH, Chen YH, et al. MicroRNA deregulation and pathway alterations in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Br J Cancer*, 2009, 100(6):1002-1011.
- [19] Li T, Chen JX, Fu XP, et al. microRNA expression profiling of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncol Rep*, 2011, 25(5):1353-1363.
- [20] Wong TS, Man OY, Tsang CM, et al. MicroRNA let-7 suppresses nasopharyngeal carcinoma cells proliferation through downregulating c-Myc expression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2011, 137(3):415-422.
- [21] Rechavi O, Erlich Y, Amram H, et al. Cell contact-dependent acquisition of cellular and viral nonautonomously encoded small RNAs[J]. *Genes Dev*, 2009, 23(16):1971-1979.
- [22] Gourzones C, Gelin A, Bombik I, et al. Extra-cellular release and blood diffusion of BART viral micro-RNAs produced by EBV-infected nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *Virology*, 2010, 7(7):271.
- [23] Meckes DG, Shair KH, Marquitz AR, et al. Human tumor virus utilizes exosomes for intercellular communication [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(47):20370-20375.
- [24] Li G, Li XP, Jiang L, et al. Silencing of COX-2 in nasopharyngeal carcinoma cells with a shRNAmir lentivirus vector[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2009, 29(6):1111-1114.
- [25] Qu Y, Zhao S, Hong J, et al. Radiosensitive gene therapy through imRNA expression for silencing Manganese superoxide dismutase[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2010, 136(6):953-959.

(收稿日期:2013-10-26 修回日期:2013-12-22)

(上接第 874 页)

- Radiation oncology journal, 2011, 29(3):191-198.
- [8] 张宏伟, 隋龙. 液基细胞学技术在宫颈病变筛查的应用现状及不足[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2013, 5(1):20-23.
- [9] 刘军防, 王娜, 尚延慧, 等. 宫颈液基细胞学检测分级与病理活检结果的对应关系研究[J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(4):614-616.
- [10] Chen H, Shu HM, Chang ZL, et al. Efficacy of Pap test in combination with ThinPrep cytological test in screening for cervical cancer[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2012, 13(4):1651-1655.
- [11] 钟里华. 液基细胞学检查联合阴道镜宫颈活检在宫颈病变诊断中的应用价值[J]. *海南医学院学报*, 2013, 19(4):539-541.
- [12] 高宝荣, 赵桂玲, 张虹, 等. SCC-Ag 对早期宫颈癌患者淋巴结转移评估的价值[J]. *中国肿瘤临床*, 2010, 37(11):630-633.
- [13] 栾晓梅, 张瑶, 王诗卓, 等. 检测血清鳞状细胞癌抗原对宫颈鳞状细胞癌诊治及预后的临床意义[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(19):1330-1333.
- [14] Williams M, Swampillai A, Osborne M, et al. Squamous cell carcinoma antigen: A potentially useful prognostic marker in squamous cell carcinoma of the anal canal and margin[J]. *Cancer*, 2013, 119(13):2391-2398.
- [15] 吴琴, 肖中, 张毅, 等. SCC-Ag 检测在局部晚期宫颈鳞癌患者 NAIC 中的临床应用[J]. *重庆医学*, 2007, 36(17):1757-1759.

(收稿日期:2013-10-18 修回日期:2013-11-20)