

引用本文:张贵,尚蕾,李晓玲,等.结肠癌转移相关基因1、磷酸化需肌醇酶1蛋白在鼻咽癌组织中表达及其临床病理特征、放疗敏感度及预后的关系[J].安徽医药,2022,26(2):360-364. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6469.2022.02.036.



◇临床医学◇

结肠癌转移相关基因1、磷酸化需肌醇酶1蛋白在鼻咽癌组织中表达及其临床病理特征、放疗敏感度及预后的关系

张贵,尚蕾,李晓玲,代文意

作者单位:南阳市中心医院耳鼻喉一病区,河南 南阳473000

摘要: 目的 探讨结肠癌转移相关基因1(MACC1)、磷酸化需肌醇酶1(p-IRE1)蛋白在鼻咽癌组织中的表达情况及与鼻咽癌临床病理特征、放疗敏感度及预后的关系,为寻求个体化治疗提供依据。方法 选取2016年1月至2018年12月在南阳市中心医院行根治性调强放疗的鼻咽癌病人癌组织标本62例为鼻咽癌组,同时选取同期20例健康人鼻咽部黏膜组织标本作为正常对照组,应用免疫组化法分别检测组织中MACC1、p-IRE1蛋白的表达情况,分析其与鼻咽癌病人临床病理特征、放疗敏感度及预后的关系,以及鼻咽癌组织中MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达的相关性。结果 鼻咽癌组织标本MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达率均明显高于正常鼻咽部黏膜组织标本,均差异有统计学意义(70.97%比15.00%,66.13%比10.00%, $P<0.05$)。鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达与TNM临床分期和分化程度密切相关($P<0.05$),鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达者放疗敏感度均明显低于阴性表达者,差异有统计学意义($P<0.05$)。鼻咽癌组织MACC1及p-IRE1蛋白阳性表达呈显著正相关($\chi^2=12.18, P<0.001$,列联系数=0.405)。放疗后随访期间有12例(19.35%)出现局部复发,14例(22.58%)出现远处转移;死亡24例(38.71%),均死于局部复发或远处转移。鼻咽癌病人放疗后死亡与TNM临床分期、分化程度及鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白表达情况密切相关($P<0.05$)。多因素COX回归分析结果显示,TNM临床分期、鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达是鼻咽癌病人放疗后死亡的独立危险因素($P<0.05$)。结论 鼻咽癌病人MACC1及p-IRE1蛋白检测可能有助于鼻咽癌病人临床分期、病理分化程度以及放疗敏感度的判断,其阳性表达是鼻咽癌预后的独立危险因素,可能成为鼻咽癌基因治疗的新靶点。**关键词:** 鼻咽肿瘤; 病理状态,体征和症状; 结肠癌转移相关基因1; 磷酸化需肌醇酶1; 病理; 预后

The expressions of MACC1 and p-ire1 in nasopharyngeal carcinoma and their relationship with clinicopathological characteristics, radiotherapy sensitivity and prognosis

ZHANG Gui, SHANG Lei, LI Xiaoling, DAI Wenyi

Author Affiliation: Department of Otorhinolaryngology, Nanyang Central Hospital, Nanyang, Henan 473000, China

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the expression of MACC1 and p-ire1 in nasopharyngeal carcinoma and its clinicopathological characteristics, radiotherapy sensitivity and prognosis, so as to provide reference for individual treatment. **Methods** From January 2016 to December 2018, 62 cancer tissue samples from nasopharyngeal carcinoma patients receiving radical intense-modulated radiotherapy in Nanyang Central Hospital were selected as the nasopharyngeal carcinoma group. Meanwhile, 20 samples of nasopharyngeal mucosal tissue of healthy patients during the same period were selected as the normal control group. Immunohistochemistry was used to detect the expression of MACC1 and p-ire1 proteins in tissues respectively, and to analyze the relationship between them and the clinicopathological characteristics, radiotherapy sensitivity and prognosis of NPC patients, as well as the correlation between the positive expression of MACC1 and p-ire1 proteins in NPC tissues. **Results** The positive expression rates of MACC1 and p-ire1 in nasopharyngeal carcinoma tissues were significantly higher than those in normal nasopharyngeal mucosal tissues, with statistically significant differences (70.97% vs. 15.00%, 66.13% vs. 10.00%, $P<0.05$). The positive expressions of MACC1 and p-ire1 in nasopharyngeal carcinoma tissues were closely related to TNM clinical stage and differentiation degree ($P<0.05$). The radiotherapy sensitivity of the patients with positive expressions of MACC1 and p-ire1 in nasopharyngeal carcinoma tissues was significantly lower than that of the patients with negative expressions, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive expression of MACC1 and p-ire1 in nasopharyngeal carcinoma was significantly positively correlated ($\chi^2=12.18, P=0.000$, association number=0.405). During follow-up after radiotherapy, local recurrence occurred in 12 patients (19.35%) and distant metastasis occurred in 14 patients (22.58%). There were 24 deaths (38.71%), all due to local recurrence or distant metastasis. Death after radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma patients was closely related to TNM clinical stage, differentiation degree and MACC1 and p-ire1 protein expression in nasopharyngeal carcinoma tissues ($P<0.05$). The results of multivariate COX regression analysis showed that TNM clinical stage and

positive expression of MACC1 and p-ire1 in nasopharyngeal carcinoma tissues were independent risk factors for the death of nasopharyngeal carcinoma patients after radiotherapy ($P < 0.05$). **Conclusions** The detection of MACC1 and p-ire1 proteins in nasopharyngeal carcinoma patients may help to determine the clinical stage, pathological differentiation degree and radiotherapy sensitivity of nasopharyngeal carcinoma patients. Their positive expression is an independent risk factor for the prognosis of nasopharyngeal carcinoma, and may become a new target for nasopharyngeal carcinoma gene therapy.

Key words: Nasopharyngeal neoplasms; Pathological conditions, signs and symptoms; MACC1; p-IRE1; Pathological; Prognosis

鼻咽癌是一种头颈部常见的恶性肿瘤,其在我国的发病率及病死率均较高^[1]。尽管放化疗技术在鼻咽癌的治疗中取得了较好的效果,但远处转移及局部复发率仍较高^[2]。目前有关鼻咽癌进展的相关机制仍不十分清楚,尽管其临床分期对疗效、复发等情况有一定的预测价值^[3-4],但仍无法较准确地判断肿瘤的进展趋势,因此,探索与鼻咽癌进展及预后相关的基因标志物,为寻求个体化治疗方案提供依据,对提高鼻咽癌临床疗效及预后具有重要意义。已有研究发现,结肠癌转移相关基因1(MACC1)在结直肠癌、肾癌、肝癌等肿瘤组织中均表现为高表达,且与临床分期及复发等情况密切相关^[5-8]。另有研究发现,磷酸化需肌醇酶1(p-IRE1)蛋白在多种恶性肿瘤细胞中均呈过度表达,同样也会影响恶性肿瘤的发生及进展^[9]。但目前针对MACC1、p-IRE1蛋白在鼻咽癌组织中表达情况及其与肿瘤严重程度关系的研究甚少。本研究采用SP免疫组化染色法分别对鼻咽癌组织中MACC1、p-IRE1蛋白表达情况进行检测,并分析其与鼻咽癌病人临床病理特征、放疗敏感度及预后的关系,旨在为鼻咽癌放疗效果预测以及寻求新的靶向治疗提供一定的帮助和依据,现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月至2018年12月在南阳市中心医院行根治性调强放疗的62例鼻咽癌病人的癌组织标本为鼻咽癌组。纳入标准:(1)均为初治鼻咽癌病人的癌组织标本;(2)病理学依据明确且有完整的病历资料;(3)均为鳞癌;(4)均经病人同意并签订知情同意书。排除标准:有严重心脑血管疾病、肝、肾、胃肠基础疾病及其他恶性肿瘤病史者。其中男44例,女18例,年龄(49.67 ± 10.51)岁,范围为37~62岁,TNM临床分期:I~II期28例,III~IV期34例;分化程度:高分化15例,中、低分化47例。同时选取同期20例健康人鼻咽部黏膜组织标本作为正常对照组,其中男14例,女6例,年龄(47.78 ± 12.13)岁,范围为32~64岁。两组在性别、年龄方面比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 免疫组化染色 将鼻咽癌组织标本及健康人

鼻咽部黏膜组织标本经4%甲醛固定后,常规进行石蜡包埋、切片。采用常规SP免疫组化染色法分别对鼻咽癌组织标本中MACC1、p-IRE1蛋白表达情况进行检测,免疫组化试剂盒由福建迈新公司生产,MACC1及p-IRE1兔多克隆抗体均由英国Abcam公司生产。

1.3 观察指标及随访 观察并记录鼻咽癌组织标本及正常鼻咽部黏膜组织标本中MACC1、p-IRE1蛋白的表达情况,分析其与鼻咽癌病人临床病理特征、放疗敏感度的关系以及鼻咽癌组织中MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达的相关性。所有病人于放疗结束后的2年内每3个月随访一次,2年后每6个月随访一次,随访时间为5~48个月,中位随访时间为34个月,分析鼻咽癌病人放疗后死亡的危险因素(截止至2019年12月)。

1.4 评价标准

1.4.1 阳性检测结果判定 以已知预实验结果阳性鼻咽癌组织切片作为阳性对照,而以PBS液代替一抗作为阴性对照。所有组织切片均由两位资深病理科医师采用随机双盲法独立完成阅片。MACC1、p-IRE1染色主要体现在癌细胞细胞质、细胞膜以及部分细胞核中,参考阳性标准相关文献^[10],各蛋白均根据染色细胞比例及染色强度积分综合判定阳性表达结果。染色细胞比例积分评定:每个组织样本随机选择高倍镜视野3个($\times 400$),计算每个视野的染色细胞比例并取平均值,0分为染色细胞比例 $< 10\%$,1分为 $10\% \sim 25\%$,2分为 $26\% \sim 50\%$,3分为 $51\% \sim 75\%$,4分为 $> 75\%$ 。染色强度积分评定:无色或基本不染色计为0分,淡黄色计为1分,黄色计为2分,棕黄色计为3分。以染色细胞比例积分 \times 染色强度积分 ≥ 4 分为阳性, < 4 分为阴性^[11]。

1.4.2 放疗敏感度评价 参考实体瘤的疗效评价标准(RECIST),在完成放疗1周时对放疗敏感度进行评价,将完全缓解(CR,即肿瘤灶完全消失)和部分缓解(PR,即肿瘤灶相互垂直最长径之和缩减 $\geq 30\%$)病人定义为放疗敏感,将稳定(SD,即病灶改变介于PR和PD之间)和进展(PD,肿瘤灶相互垂直最长径之和增加 $\geq 20\%$ 或出现新的病灶)病人定义为放疗抗拒。

1.5 统计学方法 应用SPSS 18.0统计学软件对数据进行分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验,应用多因素COX回归分析鼻咽癌病人放疗后随访期间死亡的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组组织标本中各蛋白表达情况 鼻咽癌组织标本中,MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达率均明显高于正常鼻咽部黏膜组织标本,均差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 鼻咽癌组与正常对照组标本中结肠癌转移相关基因1(MACC1)、磷酸化需肌醇酶1(p-IRE1)蛋白表达情况/例(%)

组别	例数	MACC1阳性表达	p-IRE1阳性表达
正常对照组	20	3(15.00)	2(10.00)
鼻咽癌组	62	44(70.97)	41(66.13)
χ^2 值		19.36	19.10
P 值		0.000	0.000

2.2 MACC1、p-IRE1蛋白表达与鼻咽癌临床病理特征、放疗敏感度的关系 鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达与TNM临床分期和分化程度密切相关($P < 0.05$),而与性别、年龄无关($P > 0.05$),而鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达者放疗敏感度均明显低于阴性表达者,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白表达见图1。

2.3 MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达的相关性 鼻咽癌组织MACC1及p-IRE1蛋白阳性表达呈显著正相关($\chi^2=12.18, P < 0.001$, 列联系数=0.405)。见表3。

2.4 鼻咽癌病人放疗后临床预后及相关影响因素分析 所有病人中无失访病例。放疗后随访期间有12例(19.35%)出现局部复发,14例(22.58%)出现远处转移;死亡24例(38.71%),均死于局部复发或远处转移。鼻咽癌病人放疗后死亡与TNM临床分期、分化程度及鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白表达情况密切相关($P < 0.05$),而与性别、年龄无关($P > 0.05$),见表4。

2.5 鼻咽癌病人放疗后死亡危险因素的COX回归分析 以放疗后预后(死亡及存活)为因变量,将以上单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素设为自变量,对鼻咽癌病人放疗后死亡危险因素进行COX回归分析,结果显示,TNM临床分期、鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达是鼻咽癌病人放疗后死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。见表5。

表2 组织结肠癌转移相关基因1(MACC1)、磷酸化需肌醇酶1(p-IRE1)蛋白表达与鼻咽癌临床病理特征、放疗敏感度的关系/例(%)

因素	例数	MACC1蛋白表达		p-IRE1蛋白表达	
		阳性	阴性	阳性	阴性
年龄					
<50岁	27	20(45.45)	7(38.89)	19(46.34)	8(38.10)
≥50岁	35	24(54.55)	11(61.11)	22(53.66)	13(61.90)
χ^2 值		0.22		0.38	
P 值		0.636		0.535	
性别					
男	44	33(75)	11(61.11)	31(75.61)	13(61.90)
女	18	11(25)	7(38.89)	10(24.39)	8(38.10)
χ^2 值		1.20		1.27	
P 值		0.274		0.261	
临床分期					
I~II期	28	15(34.09)	13(72.22)	14(34.15)	14(66.67)
III~IV期	34	29(65.91)	5(27.78)	27(65.85)	7(33.33)
χ^2 值		7.50		5.93	
P 值		0.006		0.015	
分化程度					
高分化	15	7(15.91)	8(44.44)	6(14.63)	9(42.86)
低、中分化	47	37(84.09)	10(55.56)	35(85.37)	12(57.14)
χ^2 值		5.67		6.03	
P 值		0.017		0.014	
放疗敏感度					
敏感	49	31(70.45)	18(100)	29(70.73)	20(95.24)
抗拒	13	13(29.55)	0(0)	12(29.27)	1(4.76)
χ^2 值		6.73		5.03	
P 值		0.009		0.025	

表3 MACC1、Bcl-2、p-IRE1蛋白阳性表达的相关性/例

MACC1蛋白表达	例数	p-IRE1蛋白表达	
		阳性	阴性
阳性	44	35	9
阴性	18	6	12

3 讨论

鼻咽癌居我国头颈部恶性肿瘤发病率之首,约有40%的病人以颈部淋巴结肿大就诊^[12],确诊时多已为中晚期,其中约20%的病人已有远处转移^[3]。远处转移及复发是导致鼻咽癌病人生存期缩短的主要原因,发现特异性参与鼻咽癌发生发展的相关基因标志物对于鼻咽癌的个体化治疗具有重要意义^[3,13]。

MACC1基因由Stein等^[14]在进行结肠癌的研究时发现,是HGF/C-met信号传导通路的连接蛋白,在结肠癌转移灶中表现为异常的高表达,具有诱导细胞增殖、分化及迁移等作用。进一步的研究发现,MACC1基因位于人7号染色体上,由ZU5、SH3及2

表4 鼻咽癌放疗后临床预后相关影响因素分析/例(%)

因素	例数	死亡(n=24)	存活(n=38)
年龄			
<50岁	27	10(41.67)	17(44.74)
≥50岁	35	14(58.33)	21(55.26)
χ^2 值		0.06	
P值		0.812	
性别			
男	44	18(75)	26(68.42)
女	18	6(25)	12(31.58)
χ^2 值		0.31	
P值		0.578	
临床分期			
I~II期	28	3(12.5)	25(65.79)
III~IV期	34	21(87.5)	13(34.21)
χ^2 值		16.87	
P值		0.000	
分化程度			
高分化	15	2(8.33)	13(34.21)
低、中分化	47	22(91.67)	25(65.79)
χ^2 值		5.37	
P值		0.020	
鼻咽癌组织MACC1蛋白表达			
阴性	18	1(4.17)	17(44.74)
阳性	44	23(95.83)	21(55.26)
χ^2 值		11.75	
P值		0.001	
鼻咽癌组织p-IRE1蛋白表达			
阴性	21	2(8.33)	19(50)
阳性	41	22(91.67)	19(50)
χ^2 值		11.40	
P值		0.001	

个羟基结构域组成,其中2个羟基结构域中的酪氨酸残基在出现DNA损失等情况时会发生残基磷酸化,使得信号传导通路发生级联酶促反应,造成无限制的细胞分裂,而导致肿瘤细胞的侵袭及转移^[15-16]。国内外已有大量研究发现,MACC1蛋白在正常组织中往往不表达或者低表达,而在结肠癌、肝癌、胃癌、肺癌等多种恶性实体瘤中均有表达,且高表达常提示恶性肿瘤发生转移的几率较高,往往预后较差。另外,Meng等^[17]的研究发现,鼻咽癌组织中MACC1蛋白的表达也较鼻咽炎组织及正常鼻咽组织明显升高($P<0.05$)。梁荣等^[3]的研究结果显示,鼻咽癌组织中MACC1蛋白阳性表达率达

68.5%,且其表达与肿瘤临床分期以及淋巴结转移情况存在明显相关性($P<0.05$)。而本研究中采用SP免疫组化染色法检测鼻咽癌组织中MACC1蛋白表达情况,结果显示,MACC1蛋白阳性表达率为70.97%,明显高于健康人鼻咽部黏膜组织(15.00%),且随着鼻咽癌病人TNM临床分期升高或分化程度降低,MACC1蛋白表达阳性的比例升高,与以往的研究结论基本一致。而鼻咽癌组织MACC1蛋白表达阳性者放疗敏感度显著低于阴性者(70.45%比100%),提示鼻咽癌组织MACC1蛋白表达对放疗敏感度的预测具有重要意义。

IRE1属于丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶之一,能够感受错误折叠/未折叠蛋白的内质网管腔蓄积水平,引发相应激酶结构的改变,经过磷酸化而形成p-IRE1,最终引发下游生物学效应^[18-19]。IRE1可激活凋亡信号调节激酶ASK1、氨基末端激酶JNK及核转录因子NF- κ B,调节细胞凋亡、迁移等反应^[20]。以往关于肿瘤的大量研究发现,IRE1在子宫颈癌、骨恶性肿瘤、乳腺癌中均存在较正常组织的过表达^[9,21-22],且在不同临床分期癌组织中的表达存在较明显差异^[21]。本研究结果显示,p-IRE1蛋白阳性表达率为66.13%,明显高于健康人鼻咽部黏膜组织(15.00%),且随着鼻咽癌病人TNM临床分期升高或分化程度降低,p-IRE1蛋白表达阳性的比例升高,与以往的研究结论基本一致。而王欢等^[19]的研究则认为,鼻咽癌病人p-IRE1蛋白表达程度与颈淋巴结转移情况存在相关性,与临床分期不存在相关性,但也不能认为其研究结论与本研究存在明显差异,因为两个研究中p-IRE1蛋白表达的定义不同,本研究中蛋白表达是指阳性表达与阴性表达,而王欢等研究中指的是高表达与低表达。而鼻咽癌组织p-IRE1蛋白表达阳性者放疗敏感度亦显著低于阴性者(70.73%比95.24%),提示鼻咽癌组织MACC1蛋白表达对放疗敏感度同样具有一定的预测价值。

另外,本研究结果还发现,鼻咽癌组织MACC1及p-IRE1蛋白阳性表达呈现明显的正相关(列联系数=0.405, $P<0.01$),提示对鼻咽癌组织中MACC1及p-IRE1蛋白阳性表达情况进行综合分析,可能会在一定程度上提高对鼻咽癌临床分期及病理分化程度的预测价值。而进一步对鼻咽癌病人放疗后死

表5 鼻咽癌病人放疗后死亡危险因素的COX回归分析结果

变量	β 值	SE值	Wald χ^2 值	P值	OR	95%CI
TNM临床分期	1.364	0.596	5.238	0.018	3.912	1.216~1.090
鼻咽癌组织MACC1蛋白阳性表达	0.716	0.242	8.755	0.003	2.046	1.273~3.288
鼻咽癌组织p-IRE1蛋白阳性表达	0.532	0.215	6.124	0.013	1.703	1.117~2.595

亡危险因素进行分析显示,除以往研究证实的TNM临床分期外,鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白阳性表达也是鼻咽癌病人放疗后死亡的独立危险因素($P < 0.05$),与QIU等^[23]在肝癌、江俊伟与葛林虎^[24]在肺癌以及梁荣等^[3]、王欢等^[19]、田双双等^[25]在鼻咽癌中的研究结论基本一致。提示鼻咽癌组织MACC1、p-IRE1蛋白表达可能是恶性肿瘤预后的独立预测指标。

综上所述,鼻咽癌病人MACC1及p-IRE1蛋白检测可能有助于鼻咽癌病人临床分期、病理分化程度以及放疗敏感度的判断,其阳性表达是鼻咽癌预后的独立危险因素,可能成为鼻咽癌基因治疗的新靶点,但仍有待进一步的大样本收集及长期、密切随访分析加以证实。

(本文图1见插图2-1)

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 易俊林, 高黎, 黄晓东, 等. 鼻咽癌放射治疗的失败模式 [J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2004, 13(3): 145-148.
- [3] 梁荣, 聂少麟, 谢小雪, 等. MACC1蛋白在鼻咽癌组织中的表达及与预后的关系 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(20): 3394-3397.
- [4] 朱小东, 刘颖新, 王安宇, 等. 鼻咽癌组织中 bcl-2 和 p15 的表达水平与预后的关系 [J]. *肿瘤防治杂志*, 2005, 12(6): 421-424.
- [5] YAMAMOTO H, MIYOSHI N, MIMORI K, et al. MACC1 expression levels as a novel prognostic marker for colorectal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2014, 8(5): 2305-2309.
- [6] SUN DW, ZHANG YY, QI Y, et al. Prognostic and clinicopathological significance of MACC1 expression in hepatocellular carcinoma patients: a meta-analysis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(4): 4769-4777.
- [7] YANG T, KONG B, KUANG YQ, et al. Overexpression of MACC1 protein and its clinical implications in patients with glioma [J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(1): 815-819.
- [8] CHEN L, WANG J, FU L, et al. Prognostic significance of metastasis associated in colon cancer 1 (MACC1) expression in patients with gallbladder cancer [J]. *J Cancer Res Ther*, 2014, 10(4): 1052-1056.
- [9] 李祥柱, 赵文君, 刘艳娜, 等. IRE1 α 上调人骨肿瘤细胞 XBP1 启动子转录活性的研究 [J]. *医学分子生物学杂志*, 2012, 9(3): 171-177.
- [10] 许良中, 杨文涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准 [J]. *中国癌症杂志*, 1996, 6(4): 229-231.
- [11] 蒋朋朋, 刘继先, 吴昊, 等. Bcl-2 在非小细胞肺癌组织中的表达及临床意义 [J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(3): 298-301.
- [12] 易俊林, 高黎, 黄晓东, 等. 鼻咽癌的临床表现和预后 [J]. *中国医学科学院学报*, 2006, 28(3): 315-317.
- [13] 周丹. 鼻咽癌血清或血浆标志物研究进展 [J]. *实验与检验医学*, 2012, 30(1): 37-39, 49.
- [14] STEIN U, WALTHER W, ARLT F, et al. MACC1, a newly identified key regulator of HGF-MET signaling, predicts colon cancer metastasis [J]. *Nat Med*, 2009, 15(1): 59-67.
- [15] STEIN U, DAHLMANN M, WALTHER W. MACC1-more than metastasis? Facts and predictions about a novel gene [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2010, 88(1): 11-18.
- [16] 黎敏, 王晓荣, 王爱鱼. MACC1 蛋白与肿瘤关系的研究进展 [J]. *北方药学*, 2013, 10(10): 54-55.
- [17] MENG F, LI H, SHI H, et al. MACC1 down-regulation inhibits proliferation and tumorigenicity of nasopharyngeal carcinoma cells through Akt/ β -catenin signaling pathway [J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60821. DOI: 10.1371/journal.pone.0060821.
- [18] ALI MM, BAGRATUNI T, DAVENPORT EL, et al. Structure of the Ire1 autophosphorylation complex and implications for the unfolded protein response [J]. *EMBO J*, 2011, 30(5): 894-905.
- [19] 王欢, 乔俏, 解海涛, 等. 鼻咽癌 p-IRE1 蛋白表达与放射治疗预后的关系 [J]. *中国医科大学学报*, 2016, 45(10): 926-931.
- [20] MOENNER M, PLUQUET O, BOUCHECAREILH M, et al. Integrated endoplasmic reticulum stress responses in cancer [J]. *Cancer Res*, 2007, 67(22): 10631-10634.
- [21] 聂萌, 李闯, 游燕, 等. 内质网应激反应通路小分子抑制剂协同抗癌药物对宫颈癌细胞的抑制作用 [J]. *基础医学与临床*, 2014, 34(5): 638-643.
- [22] MING J, RUAN S, WANG M, et al. A novel chemical, STF-083010, reverses tamoxifen-related drug resistance in breast cancer by inhibiting IRE1/XBP1 [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(38): 40692-40703.
- [23] QIU J, HUANG P, LIU Q, et al. Identification of MACC1 as a novel prognostic marker in hepatocellular carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2011, 9: 166.
- [24] 江俊伟, 葛林虎. MACC1、c-met 蛋白与非小细胞肺癌的分化、浸润、转移及生存期的关系分析 [J]. *实用医学杂志*, 2014, 30(12): 1936-1938.
- [25] 田双双, 王俊美, 崔云东, 等. ROCK1 基因在鼻咽癌组织中的表达及其与细胞侵袭的关系 [J]. *安徽医药*, 2019, 23(8): 1663-1666.

(收稿日期: 2020-01-27, 修回日期: 2020-03-08)