

• 综 述 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.11.035

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210202.0856.002.html\(2021-02-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210202.0856.002.html(2021-02-02))

鼻咽癌放疗抵抗研究进展^{*}

龚秋月 综述, 骆文龙[△] 审校

(重庆医科大学附属第二医院耳鼻咽喉头颈外科 400010)

[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,其发病率和病死率均居头颈恶性肿瘤之首。联合铂类的同步放化疗是 NPC 标准治疗模式,但临床上发现部分 NPC 患者出现放疗抵抗,预后极其不良。所以急需进行对 NPC 放疗抵抗的研究,以降低 NPC 放疗抗性,增加其放疗敏感性,改善患者预后。该文对近年来国内外 NPC 放疗抵抗的相关研究予以综述。

[关键词] 鼻咽肿瘤;放疗抵抗;放疗敏感性;综述

[中图法分类号] R739.63 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)11-1958-04

Research advances in radiotherapy resistance of nasopharyngeal carcinoma^{*}

GONG Qiuyue, LUO Wenlong[△]

(Department of Otolaryngology, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is one of the most common malignant tumors in south China and southeast Asia. Its prevalence rate and mortality rate rank the first of head and neck malignant tumors. The concurrent chemoradiotherapy combined with platinum is the standard treatment mode for NPC. However, some patients with NPC have been found to be resistant to radiotherapy and have a very poor prognosis. Therefore, it is urgent to study the radiotherapy resistance of NPC, so as to reduce the radiotherapy resistance of NPC, increase its radiotherapy sensitivity and improve the prognosis of the patients. This paper reviews the researches at home and abroad on radiotherapy resistance of NPC in recent years.

[Key words] nasopharyngeal carcinoma; radiotherapy resistance; radiotherapy sensitivity; progress

鼻咽癌(NPC)是东南亚和我国南部地区高发的恶性肿瘤,是头颈部恶性肿瘤中发病率较高的肿瘤之一。目前普遍认为 NPC 发病过程复杂,其发病过程与环境、EB 病毒(EBV)、饮食、遗传等因素有关。NPC 发病隐匿、不易察觉,因其与鼻窦、颅内等相邻,临床症状各异,且大部分 NPC 具有高转移、生长快、恶性程度高、发生部位隐蔽等特点,容易造成漏诊、误诊,影响临床治疗。

放疗为 NPC 治疗的标准方法,但由于出现放疗抵抗患者预后较差。NPC 目前常用的分型有:角化型鳞状细胞癌(WHO-I 型)、非角化分化型(WHO-II 型)、非角化未分化型(WHO-III 型)。其中 WHO-I 型约占 2.32%,WHO-II 型约占 8.61%,WHO-III 型约占 88.10%。WHO-II/III 型更易发生远处转移,因此预后较差^[1]。部分早期 NPC 患者可以通过放疗治愈,但由于其恶性生物学行为及放疗抵抗,19%~29%的患者放疗后仍有局部复发或远处转移^[2]。

NPC 一旦出现复发,5 年生存率明显降低,预后极其不良。研究表明,NPC 治疗失败的主要原因主要在于:NPC 细胞的高增殖性,高侵袭性,肿瘤复发转移,易耐药,对放疗不敏感。因此,提高 NPC 放化疗敏感性,对延长患者生命有重要的临床指导意义。

1 NPC 放疗抵抗的主要机制

目前认为,NPC 放疗抵抗与 DNA 损伤修复能力异常,细胞增殖与周期调控、细胞凋亡调控异常及细胞代谢异常密切相关。在 NPC 放疗中,射线可以对 NPC 细胞 DNA 造成损伤,包括 DNA 双链断裂(DSB)及 DNA 单链断裂(SSB),使得 NPC 细胞凋亡和发生不可逆的细胞周期阻滞,从而发挥治疗作用。而 NPC 细胞的辐射防御功能可以对 DNA 损伤进行修复,进而导致放疗抵抗。

1.1 DNA 损伤修复能力异常致 NPC 放疗抵抗

DNA 是放疗的主要作用部位,电离辐射(IR)所产生的活性氧可导致多种 DNA 损伤,最终导致细胞

^{*} 基金项目:重庆市科技局基金项目(cstc2018jscx-msybX0361,cstc2018jscx-mszdX0040)。

作者简介:龚秋月(1994—),在读硕士,主要从事鼻咽癌临床和基础研究。

[△] 通信作者,E-mail:Luowenlong163@163.com。

死亡^[3]。肿瘤细胞中存在着许多 DNA 损伤修复基因与信号通路,具有修复细胞 DNA 损伤的能力,维护着细胞基因组稳定性。

Jab1/CSN5 是一种多功能蛋白,参与调控细胞增殖和多种蛋白的稳定性。在多种肿瘤类型中,Jab1 过表达与预后不良相关。Jab1 在对顺铂、IR 和紫外线(UV)辐射耐药的 NPC 细胞系中过度表达,而抑制其表达可增强其对顺铂、IR 和 UV 辐射的敏感性。相反,外源性 Jab1 表达增强了 NPC 细胞对顺铂、IR 和 UV 辐射的抵抗力。在 NPC 细胞中敲除 Jab1,可以使 NPC 细胞对顺铂、IR 和 UV 辐射敏感,反之,Jab1 的过度表达可以通过积极调节 DNA 修复基因 Rad51 的水平,从而促进 NPC 细胞对顺铂和放疗的抵抗,因此可以认为 Jab1 是 NPC 对顺铂、IR 和 UV 辐射抵抗的主要因素^[4]。

另外,目前认为在高等真核生物中,DSB 主要有两条修复途径:非同源末端连接(NHEJ)和同源重组修复(HRR)途径。其中,HRR 使用同源模板,通常是姐妹染色单体来恢复 DNA 分子的完整性。NHEJ 通过连接断裂的 DNA 末端来恢复 DNA 分子的完整性,这在某些情况下需要对末端进行预先处理,并可能发生在不同的染色体之间,导致缺失、插入和易位^[5]。由于 NHEJ 主要参与非增殖细胞 DNA 损伤修复,因此,抑制 NHEJ 对正常细胞具有毒性,不能成为癌症治疗的理想选择。而高复制性细胞,如癌细胞,主要是 HRR 介导的 DSB 修复,有研究表明,HRR 蛋白的上调与 NPC 的抗辐射性密切相关,并且,HRR 通路相关基因 NFBD1、BRCA1、BRCA2、Rad51 和 RPA1 与 NPC 的放疗抵抗有密切关系^[3],沉默 NFBD1 可损害 NPC 细胞的 HRR 通路,增强 NPC 细胞的化疗敏感性和放疗敏感性^[6-8],提示 NFBD1 上调可能引起 NPC 的放疗抵抗。RPA1 的下调抑制了 IR 后 Rad51 的表达,而 Rad51 可启动 HRR 通路,因此,RPA1 的下调可以通过抑制 HRR 通路,从而抑制 DSBs 修复,所以沉默 RPA1 可以提高 NPC 细胞的放疗敏感性^[9]。

此外,在 ku70 和 ku80 基因中发现了一些单核苷酸多态性(SNP),其与 NPC 对辐射的敏感性增加有关^[10-11]。EBV-miR-BART8-3p 能够抑制 IR 导致的 DSB,并且激活 ATM/ATR 信号通路修复 DSBs,从而促进了 NPC 细胞对放疗的抵抗力^[12]。膜联蛋白 A2(ANXA2)在 NPC 细胞中的下游信号通路中参与了蛋白激酶(Akt)通路,并间接增加了 Akt 蛋白的数量。Akt 蛋白与热休克蛋白 27(HSP27)结合,形成 Akt-HSP27 复合物,可以改善辐射损伤诱导的 DNA 损伤和细胞凋亡,从而使得 NPC 细胞出现放疗抵抗^[13]。

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。

1.2 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。EBV 编码的微小 RNA(miRNA)可以促进 NPC 细胞的迁移和增殖,从而促进 NPC 的放疗抵抗^[14]。miR-BART8-3p 除了能够抑制 NPC 细胞发生 IR 导致的 DSB 外,还能促进 NPC 细胞的增殖,并通过调节 ATM/ATR 信号通路的活性,促进 NPC 细胞的放疗抵抗^[12]。miR-BART4 能够通过靶向磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)的表达使得 NPC 细胞的增殖增加,促进侵袭迁移,抑制其凋亡,并抑制其辐射敏感性。下调 miR-BART4 可以提高 NPC 细胞的放疗敏感性^[15]。

长链非编码 RNA(LncRNA)也能促进 NPC 细胞的放疗抵抗。LncRNA 抗分化非编码 RNA(ANCR)通过抑制抑癌基因 PTEN 的表达促进 NPC 细胞增殖和放疗抵抗,敲除 ANCR 基因可以增强 NPC 细胞的放疗敏感性^[16]。LncRNA MINCR 通过活化 miR-223、增加 ZEB1 和激活 AKT/PI3K 信号通路来降低 NPC 细胞的放疗敏感性,MINCR 基因的下调可以增加 NPC 细胞的放疗敏感性^[17]。肿瘤细胞放疗敏感性与细胞周期各时相的分布密切相关,S 期最不敏感,G₀/G₁ 期相对敏感,G₂/M 期敏感,其细胞周期阻滞时间和程度决定了肿瘤的放疗敏感性^[18]。信号转导因子和转录激活因子 1(STAT1)也与 NPC 放疗抵抗有关,下调 STAT1 表达可诱导 NPC 细胞 S 期减少,G₂/M 期升高,并且增强了 NPC 细胞的凋亡^[19]。下调 RPA1 还参与调控 NPC 细胞的 G₂/M 期检查点,延长放疗敏感性最高的 G₂/M 期,从而提高 NPC 细胞的放疗敏感性^[9]。STC2 基因的表达是促进放疗后 NPC 细胞存活和转移的重要因素之一。其过表达与 NPC 的放疗抵抗、复发和转移有关。沉默 STC2 基因可以通过增加放疗后 G₁ 和 G₂/M 期细胞来提高 NPC 细胞的放疗敏感性^[20]。

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利用 IR 诱导细胞凋亡,从而起到杀灭肿瘤的作用。细胞凋亡是影响 NPC 放疗抵抗的重要因素之一。部分 miRNA 可以促进 NPC 细胞的凋亡,增加 NPC 细胞的放疗敏感性。mir-34c 在 NPC 组织和细胞系中低表达,使得 NPC 发生放疗抵抗。miR-34c 过表达则可以抑制 NPC 细胞增殖,促进 NPC 细胞凋亡,抑制放疗抵抗,增加 NPC 放疗敏感性^[2]。miR-29a 则通过抑制细胞增殖和促进细胞凋亡来提高 NPC 细胞的放疗敏感性,COL1A1 是 miR-29a 的直接靶点,它介导 miR-29a 增加 NPC 细胞的辐射敏感性,COL1A1 的下调可

抑制 NPC 细胞的活力,使 NPC 细胞对 IR 敏感, COL1A1 上调则使 miR-29a 降低,从而使得 NPC 细胞出现放疗抵抗^[21]。而 miR-222 和 miR-193a-3p 则相反,它们的表达使得 NPC 细胞发生放疗抵抗。miR-222 的过表达明显促进 NPC 细胞增殖和集落形成,抑制 NPC 细胞凋亡,使得 NPC 细胞具有放疗抵抗。与 miR-BART4 相同,miR-222 在 NPC 细胞中的直接靶点是 PTEN^[22]。miR-193a-3p 可能通过调控缺氧信号通路及其靶基因 SRSF2 来调节 NPC 的放疗抵抗,SRSF2 基因与 NPC 放疗抵抗呈负相关。并且 miR-193a-3p 可增强 NPC 细胞的迁移和侵袭能力^[23]。

此外,STAT1 的下调除了可以通过改变 NPC 细胞的细胞周期来提高其放疗敏感性外,还可以通过促进 NPC 细胞的凋亡来降低 NPC 细胞的放疗抵抗^[19]。CPT1A 基因在发生放疗抵抗的 NPC 细胞中高表达,沉默 CPT1A 基因可以通过激活线粒体凋亡来降低其辐射抗性^[24]。

1.4 细胞代谢异常致 NPC 放疗抵抗

2011 年 HANAHAN 等^[25]在 Cell 杂志上发表了肿瘤十大特征:能量代谢失衡、持续增殖、抵抗生长抑制、逃避免疫、持续复制、促进炎症、侵袭转移、血管增生、基因组不稳与突变和抵抗死亡。肿瘤十大特征直接或间接反映了肿瘤代谢改变,肿瘤细胞能量代谢失衡的最重要标志,就是在氧供很充分的情况下,恶性肿瘤中相当一部分葡萄糖糖酵解生成丙酮酸后会直接生成乳酸^[26]。有学者证明,EBV 编码的潜伏膜蛋白 1(LMP1)可促进癌细胞的表达,LMP1 的激活与癌症相关的成纤维细胞(CAFs)通过自噬和基质-肿瘤代谢耦合促进肿瘤细胞增殖、迁移和耐辐射。越来越多的证据表明,CAF 也能分泌代谢物促进肿瘤细胞的生长。当 CAFs 与癌细胞共培养时,它们被迫进行有氧糖酵解,并产生能量丰富的营养物质(如乳酸和 β -丁酸),以“喂养”癌细胞的三羧酸循环和氧化磷酸化。研究人员将这一现象称为“反向 Warburg 效应”^[27]。CAF 的这种变化可能是由自噬引起的,实验证明 CAF 的自噬和代谢状态转换促进了 NPC 细胞的增殖、迁移和抗辐射能力^[28]。

除有氧糖酵解外,脂肪酸、谷氨酰胺、一碳单位代谢和线粒体氧化磷酸化同样为肿瘤细胞提供能量,脂肪酸是细胞的基本成分和能量来源。它们主要由脂肪酸氧化(FAO)分解,FAO 在肌肉组织和一些肿瘤组织等耗能组织中相对更为活跃。有学者认为,FAO 活跃是癌症的一个重要代谢特征。在耐辐射的 NPC 细胞中高表达的 CPT1A 与结合蛋白 Rab14 结合,CPT1A-Rab14 的相互作用促进了脂肪酸从脂滴到线粒体的运输,从而减少了辐射诱导的脂质积累,并最大限度地提高了 ATP 的产量。若敲除 Rab14 则可以

减弱 CPT1A 介导的脂肪酸转运和辐射抗性^[24]。

2 小 结

目前放化疗是 NPC 治疗的标准方法,NPC 患者的生存率较以前已有大幅度提高,但由于部分患者对放化疗耐药,导致预后较差。NPC 放疗抵抗的发生机制尚未完全明确,上述各种机制均不能单独解释 NPC 的放疗抗性,NPC 放疗抵抗的各种机制之间的关系错综复杂,仍有待学者们的进一步研究。进一步揭示 NPC 放疗抵抗的分子机制,寻找增强 NPC 放疗敏感性方案,对提高 NPC 治疗效果有深远意义。

参考文献

- [1] LICITRA L, BERNIER J, CVITKOVIC E, et al. Cancer of the nasopharynx[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2003, 45(2): 199-213.
- [2] WAN F Z, CHEN K H, SUN Y C, et al. Exosomes overexpressing miR-34c inhibit malignant behavior and reverse the radioresistance of nasopharyngeal carcinoma[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 12.
- [3] WANG Z, ZUO W, ZENG Q, et al. The homologous recombination repair pathway is associated with resistance to radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Biol Sci, 2020, 16(3): 408-419.
- [4] PAN Y, ZHANG Q, ATSAVES V, et al. Suppression of Jab1/CSN5 induces radio- and chemo-sensitivity in nasopharyngeal carcinoma through changes to the DNA damage and repair pathways[J]. Oncogene, 2013, 32(22): 2756-2766.
- [5] SZYMONOWICZ K, KRYSZTOFIK A, LINDEN J V, et al. Proton irradiation increases the necessity for homologous recombination repair along with the indispensability of non-homologous end joining[J]. Cells, 2020, 9(4): 889.
- [6] WANG Z, ZENG Q, CHEN T, et al. Silencing NFBD1/MDC1 enhances the radiosensitivity of human nasopharyngeal cancer CNE1 cells and results in tumor growth inhibition[J]. Cell Death Disease, 2015, 6(8): e1849.
- [7] ZENG Q, WANG Z H, LIU C, et al. Knockdown of NFBD1/MDC1 enhances chemosensitivity to cisplatin or 5-fluorouracil in nasopharyngeal carcinoma CNE1 cells[J]. Mol Cell Biochem, 2016, 418(1/2): 137-146.
- [8] WANG Z H, LIAO K, ZUO W Q, et al. Deple-

- tion of NFBD1/MDC1 Induces Apoptosis in Nasopharyngeal Carcinoma Cells Through the p53-ROS-Mitochondrial Pathway [J]. *Oncol Res*, 2017, 25(1):123-136.
- [9] ZHANG Z, HUO H, LIAO K, et al. RPA1 down-regulation enhances nasopharyngeal cancer radiosensitivity via blocking RAD51 to the DNA damage site[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 371(2):330-341.
- [10] GOLDSTEIN M, KASTAN M B. The DNA damage response: implications for tumor responses to radiation and chemotherapy[J]. *Annu Rev Med*, 2015, 66(2):129-143.
- [11] HUI E P, MA B B, CHAN K C, et al. Clinical utility of plasma Epstein-Barr virus DNA and ERCC1 single nucleotide polymorphism in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer*, 2015, 121(16):2720-2729.
- [12] ZHOU X, ZHENG J, TANG Y, et al. EBV encoded miRNA BART8-3p promotes radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by regulating ATM/ATR signaling pathway[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(9):BSR20190415.
- [13] CHEN C Y, LIN Y S, CHEN C H, et al. Annexin A2-mediated cancer progression and therapeutic resistance in nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Biomed Sci*, 2018, 25(1):30.
- [14] LI L N, XIAO T, YI H M, et al. MiR-125b Increases Nasopharyngeal Carcinoma Radioresistance by Targeting A20/NF- κ B Signaling Pathway[J]. *Mol Cancer Ther*, 2017, 16(10):2094-2106.
- [15] WU Q, HAN T, SHENG X, et al. Downregulation of EB virus miR-BART4 inhibits proliferation and aggressiveness while promoting radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108(7):741-751.
- [16] MA X, ZHOU J, LIU J, et al. LncRNA ANCR promotes proliferation and radiation resistance of nasopharyngeal carcinoma by inhibiting PTEN expression[J]. *Onco Targets Ther*, 2018, 11:8399-8408.
- [17] ZHONG Q, CHEN Y, CHEN Z. LncRNA MINCR regulates irradiation resistance in nasopharyngeal carcinoma cells via the microRNA-223/ZEB1 axis[J]. *Cell Cycle*, 2020, 19(1):53-66.
- [18] PREVO R, PIROVANO G, PULIYADI R, et al. CDK1 inhibition sensitizes normal cells to DNA damage in a cell cycle dependent manner [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(12):1513-1523.
- [19] QU S, GUO Y, HUANG S T, et al. Inhibition of STAT1 sensitizes radioresistant nasopharyngeal carcinoma cell line CNE-2R to radiotherapy[J]. *Oncotarget*, 2018, 9(9):8303-8310.
- [21] GUO Y, ZHAI J, ZHANG J, et al. Improved Radiotherapy Sensitivity of Nasopharyngeal Carcinoma Cells by miR-29-3p Targeting COL1A1 3'-UTR[J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25:3161-3169.
- [22] WU W, CHEN X, YU S, et al. microRNA-222 promotes tumor growth and confers radioresistance in nasopharyngeal carcinoma by targeting PTEN[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1):1305-1310.
- [23] KONG L, WEI Q, HU X, et al. miR-193a-3p Promotes Radio-Resistance of Nasopharyngeal Cancer Cells by Targeting SRSF2 Gene and Hypoxia Signaling Pathway[J]. *Med Sci Monit Basic Res*, 2019, 25:53-62.
- [24] Z T, L X, M T, et al. Targeting CPT1A-mediated fatty acid oxidation sensitizes nasopharyngeal carcinoma to radiation therapy[J]. *Theranostics*, 2018, 8(9):2329-2347.
- [25] HAMAHAN D, WELMBERG R. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.
- [26] SUN L, SUO C, LI S T, et al. Metabolic reprogramming for cancer cells and their microenvironment: Beyond the Warburg Effect[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018, 1870(1):51-66.
- [27] MARTINEZ-OUTSCHOORN U E, PAVLI DES S, HOWELL A, et al. Stromal-epithelial metabolic coupling in cancer: integrating autophagy and metabolism in the tumor microenvironment[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2011, 43(7):1045-1051.
- [28] WU X, ZHOU Z, XU S, et al. Extracellular vesicle packaged LMP1-activated fibroblasts promote tumor progression via autophagy and stroma-tumor metabolism coupling[J]. *Cancer Lett*, 2020, 478(1):93-106.