

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.14.002

网络首发 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220622.1520.002.html>(2022-06-23)

shRNA 靶向干扰 SMG-1 表达对鼻咽癌细胞放射敏感性的影响

潘雅,黄家军[△],黄继红,苏炳泽,王海妹,陈赛明
(海南医学院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科,海口 570203)

[摘要] **目的** 探讨 shRNA 靶向干扰生殖器形成抑制基因-1(SMG-1)表达对鼻咽癌细胞放射敏感性的影响。**方法** 选择 24 只雌性 BALB/c-nu 小鼠,分为 A 组(未放射)与 B 组(放射),每组根据接种细胞(野生型 CNE-2 细胞、转染 SMG-1 无效干扰序列的 CNE-2MG 细胞、稳定转染 shRNA-SMG-1 有效干扰序列的 CNE-2SH 细胞)的不同,再次分为 3 组,划分情况:A 组下有 N-CNE-2 组、N-CNE-2MG 组、N-CNE-2SH 组,B 组下有 Y-CNE-2 组、Y-CNE-2MG 组、Y-CNE-2SH 组。比较不同组别间瘤体体积与重量,通过苏木素-伊红(HE)染色比较瘤体组织学特点,TUNEL 法原位检测瘤体中凋亡细胞并进行比较,通过 MMT 法、流式细胞仪检测细胞放射后的细胞存活率。**结果** N-CNE-2SH 组瘤体体积小于 N-CNE-2 组($t=15.633, P<0.05$)、N-CNE-2MG 组($t=11.938, P<0.01$),体积抑瘤率 38.60%;放射后,Y-CNE-2SH 组瘤体体积小于 Y-CNE-2 组($t=16.621, P<0.05$)、Y-CNE-2MG 组($t=17.921, P<0.05$),体积抑瘤率 64.88%。相较于 N-CNE-2 组、N-CNE-2MG 组,N-CNE-2SH 组的瘤体重量减小、癌细胞凋亡细胞数增多($P<0.05$),重量抑瘤率 50.70%;相较于 Y-CNE-2 组、Y-CNE-2MG 组、N-CNE-2SH 组,Y-CNE-2SH 组的瘤体重量减小、癌细胞凋亡细胞数增加($P<0.05$),重量抑瘤率 70.65%。Y-CNE-2SH 组瘤体组织切片内癌细胞核发生固缩、破裂、溶解,大片液化坏死区出现。**结论** shRNA 靶向干扰 SMG-1 表达可增强鼻咽癌细胞放射敏感性。

[关键词] 鼻咽癌;生殖器形成抑制基因-1;放射敏感性;CNE-2 细胞
[中图法分类号] R739.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)14-2346-07

Effect of shRNA targeting interfering SMG-1 expression on radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells

PAN Ya, HUANG Jiajun[△], HUANG Jihong, SU Bingze, WANG Haimei, CHEN Saiming
(Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, First Affiliated Hospital of Hainan Medical University, Haikou, Hainan 570203, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of shRNA targeting interfering the suppressor with morphogenetic effect on genitalia-1 (SMG-1) on the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells. **Methods** Twenty-four female BALB/c-nu mice were selected and divided into the group A (non-radiation) and group B (radiation). Each group was further divided into three groups according to the difference of inoculated cells (wild-type CNE-2 cells, CNE-2MG cells transfected with SMG-1 ineffective interference sequence, CNE-2SH cells stably transfected with shRNA-SMG-1 effective interference sequence). The group A was divided into the N-CNE-2 group, N-CNE-2MG group, N-CNE-2SH group, the group B was divided into the Y-CNE-2 group, Y-CNE-2MG group and Y-CNE-2SH group. The tumor volume and weight were compared among the groups. The histological characteristics of tumor were compared by HE staining. The apoptotic cells in tumor were detected by TUNEL method in situ and compared. The cell survival rate was detected by the MMT method and flow cytometry. **Results** The tumor volume of the N-CNE-2SH group was smaller than that of the N-CNE-2 group ($t=15.633, P<0.05$) and N-CNE-2MG group ($t=11.938, P<0.01$), and the volume tumor inhibition rate was 38.60%; after radiotherapy, the tumor volume of the Y-CNE-2SH group was smaller than that of the Y-CNE-2 group ($t=16.621, P<0.05$) and Y-CNE-2MG group ($t=17.921, P<0.05$), and the volume tumor inhibition rate was 64.88%. Compared with the N-CNE-2 group and N-CNE-2MG group,

作者简介:潘雅(1984—),副主任医师,学士,主要从事鼻咽癌相关研究。 [△] 通信作者,E-mail:13637556653@163.com。

the tumor weight of the N-CNE-2SH group was decreased, the number of cancer apoptotic cells was increased ($P < 0.05$), and the weight tumor inhibition rate was 50.70%; compared with the Y-CNE-2 group, Y-CNE-2MG group and N-CNE-2SH group, the tumor weight of the Y-CNE-2SH group was decreased, the number of cancer apoptotic cells was increased ($P < 0.05$), and the weight tumor inhibition rate was 70.65%; in the Y-CNE-2SH group, the cancer cell nuclei in tumor tissue sections showed shrinkage, rupture and dissolution, and large areas of liquefaction necrosis appeared. **Conclusion** ShRNA targeting interfering SMG-1 expression can enhance the radiosensitivity of NPC cells.

[Key words] nasopharyngeal carcinoma; suppressor with morphogenetic effect on genitalia-1; radiosensitivity; CNE-2 cells

鼻咽癌是广东等地区的常见恶性肿瘤,多数属于非角化癌,对电离辐射敏感性较高,因此临床上多通过放射治疗进行鼻咽癌的治疗^[1]。放射治疗中通过射线造成 DNA 分子的断裂、交联,直接损伤癌细胞的 DNA,同时通过引发瘤体内水分子电离的方式产生对癌细胞 DNA 分子造成损伤的自由基^[2]。鼻咽癌具备辐射剂量依赖型,放射剂量的提高在增加肿瘤局部控制率的同时,也会导致患者出现脑神经麻痹、颞叶坏死等问题,降低患者生存率,因此提高癌细胞放射敏感性是有效控制鼻咽癌的重点内容^[3-4]。有学者发现,敲除生殖器官形成抑制基因-1(suppressor with morphogenetic effect on genitalia-1, SMG-1)后,癌细胞放射敏感性提高^[5]。因此本研究探讨了 shRNA 靶向干扰 SMG-1 表达对鼻咽癌细胞放射敏感性的影响。

1 材料与方法

1.1 主要材料

1.1.1 实验细胞与动物

稳定转染 shRNA-SMG-1 有效干扰序列的人源性鼻咽癌 CNE-2 细胞(西南医科大学),转染 SMG-1 无效干扰序列的人源性鼻咽癌 CNE-2 细胞(西南医科大学),野生型人源性鼻咽癌 CNE-2 细胞(南方医科大学)。24 只 3~4 周龄的雌性 BALB/c-nu 小鼠(成都达硕实验动物有限公司),于无特定病原体(SPF)级实验动物房内分笼饲养。实验过程严格遵守动物伦理委员会相关规定。

1.1.2 仪器与试剂

胎牛血清(FBS)、RPMI 改良培养基(美国 HyClone 公司);100×青霉素-链霉素溶液、胰酶细胞消化液(上海碧云天生物技术有限公司);磷酸盐缓冲液(PBS)干粉、二甲基亚砷(DMSO)、苏木素-伊红(HE)染色试剂盒(北京索莱宝科技有限公司);细胞凋亡原位检测试剂盒(瑞士 Roche 公司)。游标卡尺(瑞典医科达公司);液氮罐、高速离心机、石蜡切片机(四川海盛杰低温科技有限公司);倒置相差显微镜(日本 Olympus 公司);高压灭菌锅、恒温水浴箱(美国 Poly-

Science 公司);流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司)。

1.2 方法

1.2.1 实验分组

将实验裸鼠随机分为 A 组(未放射)、B 组(放射),随后根据接种细胞的不同,将 A、B 组裸鼠再分别划分为接种稳定转染 shRNA-SMG-1 有效干扰序列的 N-CNE-2SH 组、Y-CNE-2SH 组,接种转染 SMG-1 无效干扰序列的 N-CNE-2MG 组、Y-CNE-2MG 组,未经任何处理的野生型鼻咽癌 CNE-2 细胞的 N-CNE-2 组、Y-CNE-2 组,每组 4 只。

1.2.2 主要溶液配制

pH 7.2~7.4 的 PBS:于 PBS 干粉中加双蒸水定容至 2 000 mL,分装,灭菌,冷却后 4℃密封保存。完全培养基:5.0 mL FBS 混合 0.5 mL 青霉素-链霉素溶液,再加入 RPMI 改良培养基至 50.0 mL。冻存液:1.0 mL DMSO 中加 FBS 至 10.0 mL,4℃预冷保存。

1.2.3 人源性鼻咽癌 CNE-2 细胞处理

37℃恒温水浴箱解冻 60 s,融化后转移至离心管低速离心(1 000 r/min 离心 3 min),弃上清液,加入完全培养基,重悬为单个细胞,接种于培养皿,置于孵箱常温培养(37℃、5% CO₂)。细胞贴壁生长汇合度达到 70%~80%时,弃旧培养基,PBS 洗涤 2 次,加入胰蛋白酶进行消化,半数细胞悬浮时,加入完全培养基终止消化;收集细胞悬浮液,离心管低速离心(1 000 r/min 离心 3 min),弃上清液,加完全培养基,一部分重悬传代,一部分加入 4℃预冷冻存液冻存。冻存管密封,依次按 4℃30 min、-20℃1 h、-80℃过夜处理后,移入液氮罐中。按传代法收集细胞后,加入完全培养基,制成细胞悬液,滴入消毒后的血球计数板中,按“计上不计下,计左不计右,2 个及以上粘连细胞团计为 1 个细胞”的原则进行细胞计数。

1.2.4 裸鼠皮下移植瘤模型建立

分别收集处于指数生长期的 CNE-2SH 细胞、

CNE-2MG 细胞、CNE-2 细胞, PBS 洗涤 2 次, 细胞计数后分成 2 份, 一份加入 PBS 制成浓度为 1×10^7 /mL 的 3 种接种液; 一份直接接受不同剂量的辐射照射。对裸鼠左右后侧大腿处皮肤消毒后, 将 CNE-2SH 细胞分别接种于 N-CNE-2SH 组、Y-CNE-2SH 组; CNE-2MG 细胞分别接种于 N-CNE-2MG 组、Y-CNE-2MG 组; CNE-2 细胞分别接种于 N-CNE-2 组、Y-CNE-2 组。接种后第 22 天 Y-CNE-2SH 组、Y-CNE-2MG 组、Y-CNE-2 组采用局部放射治疗, 皮源距 100 cm, 辐射剂量 2 Gy/次, 剂量率 200 cCy/min, 治疗频率每天 1 次, 连续 5 d。

1.2.5 苏木素-伊红(HE)染色

细胞接种后第 40 天处死全部裸鼠, 剥离移植瘤, 移植瘤称质量后, 进行石蜡包埋, 通过 HE 染色观察移植瘤组织学特点。HE 染色中, 首先将剥离后的移植瘤切片放置烤箱中以 67 °C 烘烤 2 h, 烘烤后进行二甲苯脱蜡处理, 并进行梯度乙醇水合, 不同浓度乙醇各处理 5 min。然后自来水冲洗病理切片, 使用苏木素染液染色, 10 min 后自来水将多余的染液冲洗, 再利用 1% 盐酸乙醇褪色操作, 自来水将其冲洗至蓝色, 使用伊红染色 1 min。最后采用梯度乙醇脱水, 各浓度乙醇脱水 5 min, 后使用二甲苯处理病理切片, 中性橡胶封片, 将其置于显微镜下观察移植瘤组织学特点。

1.2.6 末端脱氧核苷酸转移酶介导的 dUTP 缺口末端标记(TUNEL)法

以 TUNEL 法进行凋亡细胞的原位检测, 细胞核染成棕色的细胞即为凋亡细胞。置于显微镜下观察, 随机选择 5 个高倍镜视野, 并进行凋亡细胞的计数, 取平均凋亡细胞数描述瘤体组织中癌细胞的凋亡情况。

1.2.7 四甲基偶氮唑蓝(MTT)

将处于指数生长期的 CNE-2SH 细胞、CNE-2MG 细胞、CNE-2 细胞分别接种到 96 孔板中(5×10^3 个/孔)。孵育过夜后, 用不同的放射剂量(0、2、4、6、8 Gy)照射细胞, 在 37 °C、5% CO₂ 培养箱中培养。处理细胞 48 h 后, 向 96 孔板的每个孔中加入 10 μ L MTT 溶液(0.5 mg/mL)。孵育 4 h 后, 倒掉每孔的上清液, 并加入 100 μ L DMSO 溶液。最后用微孔板分光光度计检测 490 nm 处的吸光度。

1.2.8 流式细胞术检测细胞凋亡情况

将 CNE-2SH 细胞、CNE-2MG 细胞、CNE-2 细胞接种至 6 孔板中, 过夜孵育后, 对各组细胞进行放射处理(辐射剂量 2 Gy/次, 剂量率 200 cCy/min)。收

集细胞用 0.25% 胰蛋白酶消化, PBS 洗涤 2 次。加入 100 μ L 结合缓冲液制备成悬浮液(1×10^6 个/mL)。将悬液与 Annexin V-FITC 和碘化丙啶(PI)结合缓冲液中在室温下避光孵育 15 min。使用流式细胞仪检测细胞凋亡, 实验重复 3 次。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差分析, 两组间比较采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 裸鼠移植瘤体积变化

6 组裸鼠均形成可持续生长的结节, 成瘤率 100%。与 N-CNE-2 组、N-CNE-2MG 组比较, N-CNE-2SH 组裸鼠移植瘤的瘤体体积减小($t = 15.633, P < 0.05; t = 11.938, P < 0.01$); N-CNE-2 组与 N-CNE-2MG 组瘤体体积比较, 差异无统计学意义($t = 1.324, P = 0.243$)。N-CNE-2SH 组的体积抑瘤率为 38.60%。放射后, 与 Y-CNE-2 组、Y-CNE-2MG 组比较, Y-CNE-2SH 组裸鼠移植瘤的瘤体体积减小($t = 16.621, P < 0.05; t = 17.921, P < 0.05$); Y-CNE-2 组与 Y-CNE-2MG 组瘤体体积比较差异无统计学意义($t = 1.670, P = 0.156$)。Y-CNE-2SH 组的体积抑瘤率为 64.88%。与放射前比较, 放射后 3 组裸鼠的瘤体体积均明显减小($P < 0.05$)。

2.2 裸鼠移植瘤重量变化

N-CNE-2SH 组的瘤体重量明显小于 N-CNE-2 组、N-CNE-2MG 组的瘤体重量($F = 5.180, P < 0.05$), 质量抑瘤率为 50.70%。Y-CNE-2SH 组的瘤体重量明显小于 Y-CNE-2 组、Y-CNE-2MG 组($F = 5.429, P < 0.05$), 质量抑瘤率为 70.65%, 见图 1、2。Y-CNE-2SH 组瘤体重量小于 N-CNE-2SH 组($P < 0.05$)。

2.3 裸鼠移植瘤 HE 染色结果

N-CNE-2 组、N-CNE-2MG 组中裸鼠瘤体组织切片中癌细胞排列紧凑, 细胞核偏大, 染色较深, 并未出现分辨性强的坏死区域; 而 N-CNE-2SH 组裸鼠瘤体组织切片中出现明显灶状坏死区, 该区域内存在癌细胞核固缩、破裂现象, 且细胞质红染区域增大。Y-CNE-2 组、Y-CNE-2MG 组裸鼠瘤体组织切片中出现局灶状坏死区, 部分区域出现癌细胞核固缩、破裂, 细胞质红染区域增大等现象。相比于其他 5 组, Y-CNE-2-SH 组中裸鼠瘤体组织切片内出现大片液化坏死区, 处于该区域内的癌细胞核发生固缩、破裂、溶解, 且伴随着细胞质出现大片红染区域, 见图 3。



图 1 细胞接种第 40 天放射各组裸鼠情况

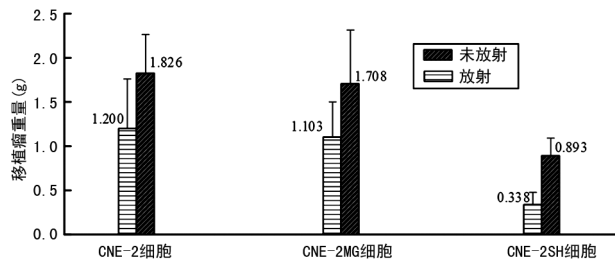


图 2 各组裸鼠移植瘤重量变化

接种相同癌细胞的前提下,与 A 组各亚组细胞比较,B 组对应各亚组癌细胞凋亡细胞数均呈明显的增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。N-CNE-2SH 组裸鼠癌细胞凋亡细胞数明显多于 N-CNE-2 组与 N-CNE-2MG 组($t=3.867, 3.557, P=0.031, 0.038$)。Y-CNE-2SH 组裸鼠癌细胞凋亡细胞数明显多于 Y-CNE-2 组、Y-CNE-2MG 组($t=6.223, 5.657, P=0.002, 0.005$),见图 4、5。

2.4 裸鼠移植瘤内癌细胞凋亡情况

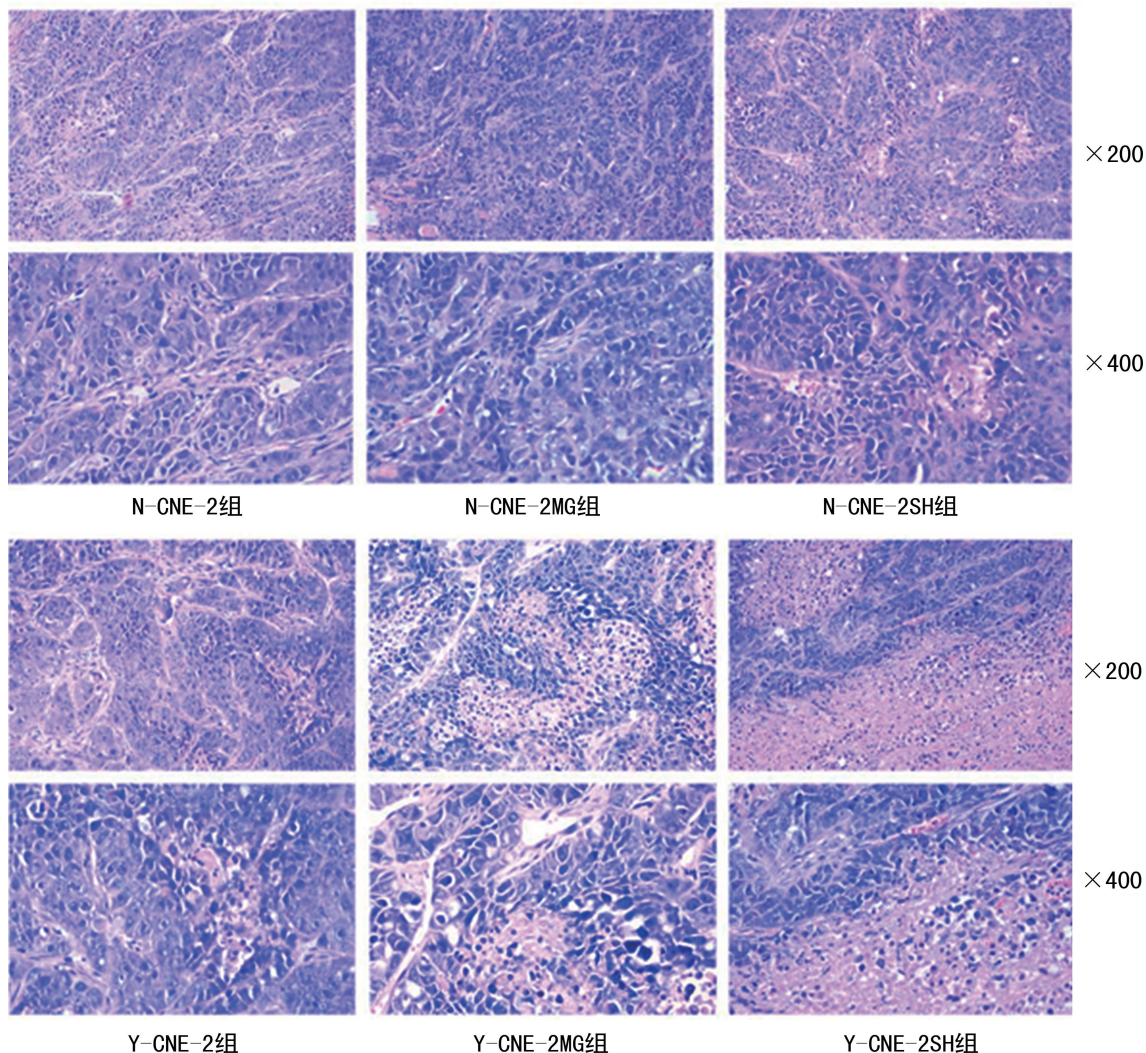


图 3 各组裸鼠移植瘤 HE 染色结果

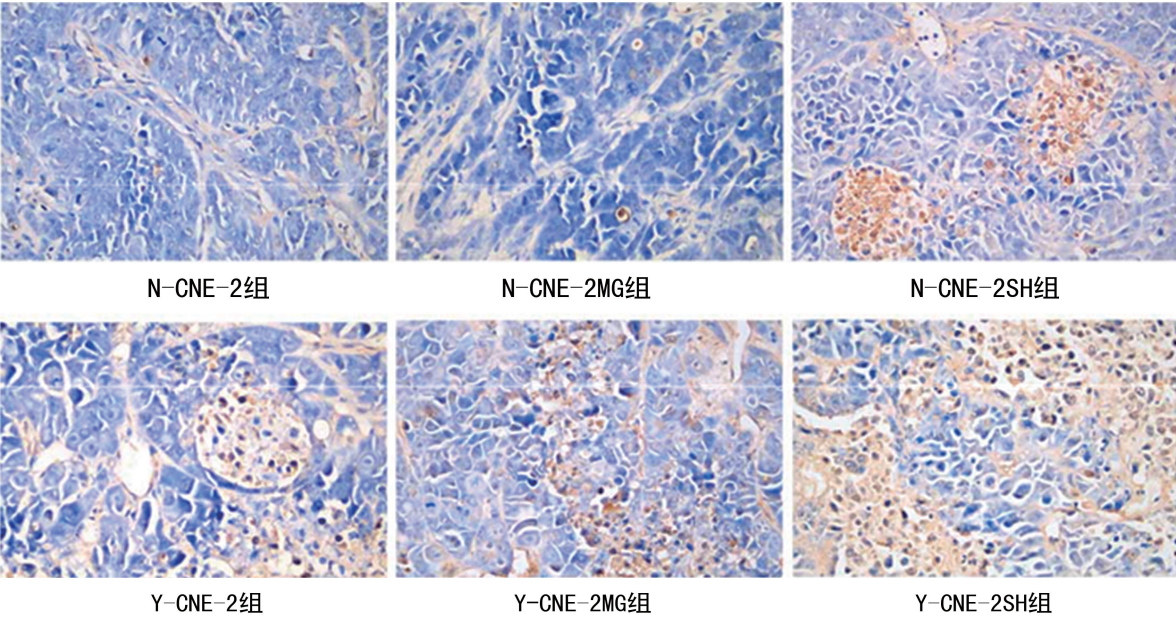


图 4 各组癌细胞凋亡情况 (TUNEL, ×400)

2.5 放射各组细胞存活情况

Y-CNE-2 组细胞凋亡率为 3.5%，明显低于 Y-CNE-2MG 组的 8.0% 和 Y-CNE-2SH 组的 12.1%，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见图 6。

不同剂量辐射下，放射各组存活分数均随着辐射

剂量的增大而逐渐降低。Y-CNE-2SH 组细胞的存活分数明显少于 Y-CNE-2MG 组与 Y-CNE-2 组。随着辐射剂量的增加，Y-CNE-2SH 组细胞存活分数下降幅度多于 Y-CNE-2MG 组与 Y-CNE-2 组，见图 7。

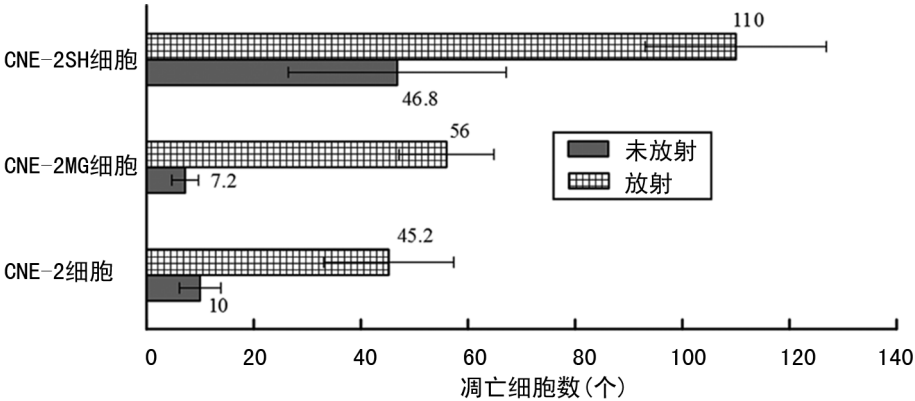


图 5 各组裸鼠癌细胞凋亡情况

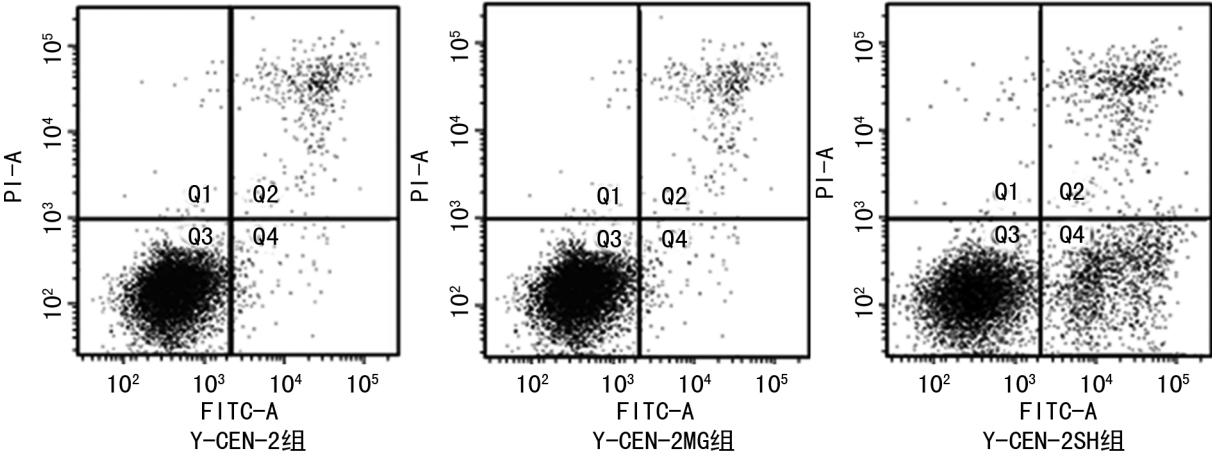


图 6 放射各组流式细胞图

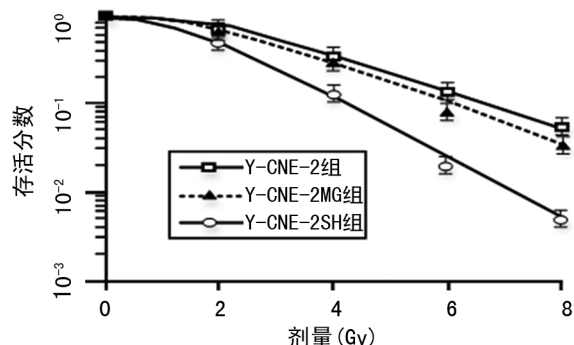


图 7 MTT 法检测不同放射剂量的放射各组细胞存活曲线

3 讨 论

2018 年,全球鼻咽癌发病 12.9 万例,占全球癌症总发病率的 0.7%,我国 95% 以上鼻咽癌属于非角化癌,对电离辐射具有高度敏感特性^[6]。鼻咽癌属于一种剂量依赖型肿瘤,放射剂量的提高对肿瘤局部控制十分有利,但由此易引发患者出现脑神经麻痹、吞咽困难等问题,严重影响患者的生存质量^[7]。因此提高鼻咽癌细胞放射敏感性成为控制鼻咽癌的有效手段。射线可通过直接损伤肿瘤细胞 DNA 进行抗癌治疗,同时放射线还可通过促使瘤体内水分子电离生成自由基,间接作用于 DNA 分子损伤癌细胞 DNA^[8-9]。SMG-1 为哺乳动物体内 PIKK 家族成员之一,参与无义介导的 mRNA 降解(non-sense mRNA decay, NMD)途径,通过该途径降解无义突变产生的含有提前终止密码子的 mRNA,防止潜在毒性蛋白的生成^[10-11]。相关文献表明,SMG-1 参与调控细胞的生长、增殖,且 SMG-1 基因敲除后,肿瘤细胞的放射敏感性明显提高^[12]。

有研究认为通过 siRNA 技术下调 SMG-1 表达,可在一定程度上提高癌细胞对放射的敏感度,达到改善患者预后的目的^[13]。本研究通过移植瘤体的体积与重量两个指标监测裸鼠移植瘤生长情况,Y-CNE-2SH 组裸鼠移植瘤体积减小幅度大于 Y-CNE-2MG 组、Y-CNE-2 组,Y-CNE-2SH 组的体积抑瘤率为 64.88%。N-CNE-2SH 组的移植瘤体重量明显小于 N-CNE-2 组、N-CNE-2MG 组,重量抑瘤率为 50.70%;Y-CNE-2SH 组的瘤体重量明显小于 Y-CNE-2 组、Y-CNE-2MG 组,重量抑瘤率为 70.65%;Y-CNE-2MG 组瘤体重量明显小于 N-CNE-2SH 组。说明接种 CNE-2SH 细胞的裸鼠移植瘤细胞的放射敏感性强于接种 CNE-2MG 细胞、CNE-2 细胞的放射敏感性。

根据已有文献可知,显微镜下鼻咽癌细胞分布

呈巢状、排列紊乱,细胞大小、形态不同,细胞核体积大,且存在核分裂不一现象,细胞异型性明显等组织学特点^[14-15]。HE 染色结果显示 N-CNE-2 组、N-CNE-2MG 组中癌细胞排列紧凑,并未出现分辨性强的坏死区域;N-CNE-2SH 组中癌细胞核固缩、破裂,有明显灶状坏死区。Y-CNE-2 组、Y-CNE-2MG 组部分区域出现癌细胞核固缩、破裂,有局灶状坏死区出现;Y-CNE-2SH 组中出现大片液化坏死区,癌细胞核发生固缩、破裂、溶解,细胞质出现大片红染区域。从凋亡细胞数上分析,B 组各亚组的癌细胞凋亡数高于 A 组对应亚组;Y-CNE-2SH 组癌细胞凋亡数多于 Y-CNE-2 组、Y-CNE-2MG 组;N-CNE-2SH 组癌细胞凋亡数多于 N-CNE-2 组、N-CNE-2MG 组。流式细胞仪检测结果显示同一剂量辐射下,Y-CNE-2SH 组(12.1%)细胞的凋亡率明显高于 Y-CNE-2 组(3.5%)、Y-CNE-2MG 组(8.0%)。结合文献可知,shRNA 靶向干扰 SMG-1 表达有利于鼻咽癌癌细胞的控制,同时通过促进瘤体细胞凋亡的方式提高癌细胞放射敏感性。

综上所述,shRNA 靶向干扰 SMG-1 表达可在一定程度上抑制鼻咽癌 CNE-2 细胞瘤体的生长,提高瘤体细胞凋亡率;shRNA 靶向干扰 SMG-1 表达联合放疗对瘤体生长抑制作用更为明显,同时具备更有效的促癌细胞凋亡作用,即 shRNA 靶向干扰 SMG-1 表达可提高鼻咽癌细胞放射敏感性。

参考文献

- [1] 李晓惠,许啸,徐冰清,等.鼻咽癌新病理分型对鼻咽癌放射敏感性及其预后的影响[J].广东医学,2020,41(5):454-458.
- [2] WANG T W, SPINATO C, KLIPPSTEIN R, et al. Neutron-irradiated antibody-functionalised carbon nanocapsules for targeted cancer radiotherapy[J]. Carbon, 2020, 162: 410-422.
- [3] MIAO J, WANG L, ZHU M, et al. Reprint of Long-term survival and late toxicities of elderly nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients treated by high-total- and fractionated-dose simultaneous modulated accelerated radiotherapy with or without chemotherapy[J]. Oral Oncol, 2019, 90: 126-133.
- [4] SHARMA T, SHARMA A, KAUR I, et al. U-

- ranium distribution in groundwater and assessment of age dependent radiation dose in Amritsar, Gurdaspur and Pathankot districts of Punjab, India[J]. *Chemosphere*, 2019, 219: 607-616.
- [5] 李娜, 赵晓娟, 苏晓明. 乳腺组织中 SMG-1 mRNA 和 SOX4 mRNA 检测在乳腺癌监测中的应用[J]. *现代检验医学杂志*, 2019, 34(2): 35-39.
- [6] HE L, XIAO J, WEI Z, et al. Toxicity and dosimetric analysis of nasopharyngeal carcinoma patients undergoing radiotherapy with IMRT or VMAT: a regional center's experience[J]. *Oral Oncol*, 2020, 109: 104978.
- [7] FUNG N, HUNG W M, SZE C K, et al. Automatic segmentation for adaptive planning in nasopharyngeal carcinoma IMRT: time, geometrical, and dosimetric analysis[J]. *Med Dosim*, 2020, 45(1): 60-65.
- [8] LIU Z, XU C, JIANG R, et al. Treatment of locally advanced nasopharyngeal carcinoma by helical tomotherapy: an observational, prospective analysis[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(5): 757-763.
- [9] JIN T, QIN W F, JIANG F, et al. Cisplatin and fluorouracil induction chemotherapy with or without docetaxel in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(4): 633-639.
- [10] ALIOUAT A, HATIN I, BERTIN P, et al. Divergent effects of translation termination factor eRF3A and nonsense-mediated mRNA decay factor UPF1 on the expression of uORF carrying mRNAs and ribosome protein genes[J]. *RNA Biol*, 2019, 17(2): 1-13.
- [11] GANGRAS P, GALLAGHER T L, PARTHUN M A, et al. Zebrafish *rbm8a* and *magoh* mutants reveal EJC developmental functions and new 3' UTR intron-containing NMD targets[J]. *PLoS Genet*, 2020, 16(6): e1008830.
- [12] SAWAN T, TOWER J I, GORDON N A, et al. The submandibular gland and the aging neck: a longitudinal volumetric study[J]. *Aesthetic Plast Surg*, 2021, 45(3): 987-991.
- [13] ZHANG X, YIN P, YONG H, et al. SMG-1 inhibition by miR-192/-215 causes epithelial-mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via activation of Wnt signaling[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(1): 146-156.
- [14] 肖景兴, 王东, 叶静, 等. 18F-FDG PET/CT 形态特征及代谢参数在鼻咽淋巴瘤与鼻咽癌鉴别中的价值[J]. *广东医学*, 2019, 40(19): 2733-2737.
- [15] 陈俊妮, 袁波, 陈集敏, 等. LMP-1 与 CXCR4 在鼻咽癌组织中的表达及临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2020, 35(9): 1423-1428.

(收稿日期: 2021-11-23 修回日期: 2022-03-17)