

# 鼻咽癌相关分子标志物的研究进展

朱宏明, 尹丽, 何侠

(江苏省肿瘤医院, 江苏省肿瘤防治研究所, 南京医科大学附属肿瘤医院, 江苏 南京 210009)

**摘要:**鼻咽癌是我国南方常见的恶性肿瘤,其发生涉及多个阶段过程。虽然近年来鼻咽癌的诊断和治疗水平有明显提高,但鼻咽癌的死亡率仍然很高。随着现代分子生物学的发展,许多新的分子标志物的出现给鼻咽癌的预防、诊断、治疗和预后等各个方面带来了新的希望。全文就近年来一些鼻咽癌各阶段相关分子标志物的研究进展做一综述。

**关键词:**鼻咽肿瘤;分子标志物;进展

**中图分类号:**R739.63 **文献标识码:**A **文章编号:**1671-170X(2019)02-0082-04

**doi:**10.11735/j.issn.1671-170X.2019.02.B002

## Research Progress of Molecular Markers in Nasopharyngeal Carcinoma

ZHU Hong-ming, YIN Li, HE Xia

(Jiangsu Cancer Hospital, Jiangsu Institute of Cancer Research, Nanjing Medical University Affiliated Cancer Hospital, Nanjing 210009, China)

**Abstract:** Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a common malignant tumor in southern China. Although the diagnosis and treatment of nasopharyngeal carcinoma have been greatly improved in recent years, the mortality of nasopharyngeal carcinoma is still high. With the development of molecular biology, many new molecular markers have been discovered, bringing new hope to the prevention, diagnosis, treatment and prognosis of nasopharyngeal carcinoma. This article reviews the research progress on the molecular markers related to nasopharyngeal carcinoma.

**Subject words:** nasopharyngeal carcinoma; molecular marker; progress

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是一种多基因遗传性疾病,是我国南方最常见的头颈部恶性肿瘤,其发病与遗传因素(遗传易感性)、EB病毒感染、环境因素、饮食习惯等多种致病因素有关。目前,鼻咽癌的发病机制尚未明确,其治疗效果不能令人满意,5年生存率在50%左右。主要原因是其发病部位隐蔽,早期症状不明显,不易被发现,且治疗方式单一,缺乏特异治疗药物,且不同的鼻咽癌患者在病理类型、临床表现、体质状况、肿瘤分化程度、就诊时病变严重程度、对放疗化疗敏感性方面都存在着不同程度的差异。进入21世纪以来,随着现代分子生

物学的发展,越来越多的鼻咽癌相关分子标志物逐渐被挖掘,给疾病的诊断、治疗和预后等各个方面带来了新的曙光。因此寻找鼻咽癌发生、发展和预后相关的分子标志物,推动实现早期诊断和个体化治疗,成为一个重要的研究方向。深入了解这些分子标志物的表达及调控,筛选出对鼻咽癌具有较高敏感性、特异性强并可进行早期诊断及评估预后的标志物,寻找出药物新靶点进行针对性更强的抗肿瘤治疗具有十分重要的意义。本文就鼻咽癌各阶段相关分子标志物的研究进展做一综述。

## 1 鼻咽癌早期诊断的分子标志物

由于鼻咽癌位置较深,发病部位隐蔽,特别是在咽隐窝及鼻咽顶壁处,早期症状不明显,容易延误诊断和治疗,难以早期发现及早期诊断,大多数患者确

**基金项目:**国家自然科学基金(81672989;81702685)

**通信作者:**何侠,教授,主任医师,博士;南京医科大学附属肿瘤医院放疗科,江苏省南京市玄武区百子亭42号(210009);  
E-mail:hexiabm@163.com;

尹丽,副主任医师,硕士生导师,博士;南京医科大学附属肿瘤医院放疗科,江苏省南京市玄武区百子亭42号(210009);E-mail:yinli\_2012@126.com

**收稿日期:**2018-06-03

诊时已属晚期。因此筛选和鉴定鼻咽癌早期诊断特异的分子标志物,对鼻咽癌进行早期诊断和治疗十分重要。近年来,结合国际上对鼻咽癌的研究进展,已经证实了 EBERs、p16、p27、SPLUNC1、RASSF1A 和 CDH13 是鼻咽癌早期诊断的理想分子靶标<sup>[1]</sup>。有研究表明<sup>[2]</sup>,在血液样本中测量 SLIT2 启动子甲基化是一种潜在诊断鼻咽癌的工具,并结合多个样本可以有效提高 SLIT2 启动子甲基化诊断鼻咽癌的能力。因此,SLIT2 启动子甲基化能作为早期诊断鼻咽癌的一个潜在分子标志物。Ye 等<sup>[3]</sup>研究发现,RASSF1A 启动子甲基化可能是组织和拂刷鼻咽癌标本中的诊断生物标志物,可用于鼻咽癌的临床诊断。另外,现已经作为鼻咽癌临床辅助诊断的常用 EB 病毒相关血清抗体传统指标,如 VCA-IgA、EA-IgA、Anti-Dnase 等以外,VCA-IgG、EA-IgG 在鼻咽癌辅助诊断中得到广泛应用,尤其是以其应用 ELISA 技术的优势,其临床实用价值备受推广<sup>[4]</sup>。此外,最近相关研究表明 Cyfip1、CA2、CD109、68Ga-DOTA-peptide 都是鼻咽癌早期分子诊断与高危人群筛查的潜在分子标志物<sup>[5-8]</sup>。

## 2 鼻咽癌侵袭、转移相关的分子标志物

肿瘤的侵袭、转移是一个复杂的生物学过程,基因不稳定和基因变异的积累,通过影响生长因子和抑制因子之间的平衡,可导致肿瘤侵袭性增强、新生血管形成,最终引起转移。其中可涉及多个癌基因和抑癌基因的改变,并与激活的癌基因及抑癌基因之间的失衡有关。鼻咽癌侵袭和转移是一个多步骤、多因素相互作用的动态过程,涉及多种基因及其产物的相互作用,且包含了多种生物学行为,但目前具体机制尚未完全阐明。其病理上常表现出的低分化性和临床上表现出的高转移性,是治疗失败和患者死亡的主要原因。

近年来研究发现,EB 病毒 DNA 载量与鼻咽癌肿瘤负荷呈正相关,其是可用于早期诊断、监测预后的肿瘤标志物。多项研究表明 EB 病毒是鼻咽癌的高度危险因素,参与肿瘤的多步骤多因素的发生过程,与鼻咽癌的侵袭、转移密切相关。EB 病毒编码基因参与免疫逃避和多种信号通路的调节。潜伏膜蛋白基因 1(LMP-1)是 EBV 基因组中发现的第一个能

改变细胞形态的癌基因,是诱导侵袭转移的重要要因素,通过活化 NF- $\kappa$ B、AP-1、JAK/STAT、PI-PLC-PKC 等细胞内信号通路,促进细胞转化,从而导致肿瘤细胞具有很强的侵袭和转移能力<sup>[9]</sup>。Horikawa 等<sup>[10]</sup>研究发现 EBV-LMP1 能诱导 Twist 表达增加,促进鼻咽上皮细胞发生上皮-间质转化,同时引起 E-Cadherin 的表达下降,导致细胞形态、粘附能力改变,从而使其侵袭和转移能力增加。

张文玲等<sup>[11]</sup>通过定位克隆策略和基于鼻咽癌抑制消减杂交文库的 cDNA microarray 并结合组织微阵列筛选到 NGX6、LTF、Ezrin 等是鼻咽癌侵袭与转移预测的候选分子靶标。Wen 等<sup>[11]</sup>研究发现,Flot-2 蛋白是预测鼻咽癌淋巴结转移的一种新的高灵敏度生物标志物。此外,相关研究证实,鼻咽癌患者血浆中 miR-9 表达水平显著下降,低水平血浆 miR-9 水平与淋巴浸润加重和 TNM 分期密切相关,血浆中 miR-9 能区分较高敏感性和特异性淋巴结转移性的鼻咽癌患者,且治疗后血浆中 miR-9 水平较治疗前明显升高。其结果提示血浆中 miR-9 可作为预测鼻咽癌转移的一个有用的生物标志物和肿瘤的动态监测指标<sup>[12]</sup>。

## 3 鼻咽癌预后相关的分子标志物

鼻咽癌是一种高转移性恶性肿瘤,大部分患者就诊时已有颈部淋巴结转移而导致预后不良,因此,寻找可靠的预后预测分子标记物尤为重要,可指导临床上进一步治疗。研究表明,GPS、NLR 和 LMR 是鼻咽癌的潜在预后预测指标,基于这些指标炎症分子标记物的列线图具有更强的预测疾病特异性生存率的能力,可用于预测鼻咽癌患者的预后和指导治疗<sup>[13]</sup>。Chen 等<sup>[14]</sup>采用免疫组织化学方法检测 201 例鼻咽癌患者中 p53R2 的表达水平,结果显示,p53R2 在 92.5%(186/201) 的鼻咽癌组织中呈阳性表达,高表达率为 38.3%(77/201),进一步分析发现,p53R2 的表达与 T 分期呈负相关,Kaplan-Meier 生存分析发现,高表达的鼻咽癌患者平均生存期为 143.32 个月,而低表达的患者的平均生存期为 121.63 个月。Cox 回归分析表明 p53R2 蛋白表达可作为鼻咽癌独立预后的指标,有望成为临床上治疗鼻咽癌的新靶点。此外,Ye 等<sup>[15]</sup>研究发现,miR-24-3p 不仅通过限

制 T 细胞的数量和功能来控制肿瘤免疫抑制,而且还可作为判断预后的潜在的临床生物标志物。IGFBP6 是一种分子量为 34 kDa O-糖基化蛋白,它通过与 IGF II 特异性结合从而抑制细胞增殖。研究发现 IGFBP6 在鼻咽癌组织中有表达差异,IGFBP6 阳性表达与低局部复发和远处转移风险相关,Cox 模型多因素分析表明 IGFBP6 是判断复发和远处转移的独立预后生物标志物<sup>[16]</sup>。Zhao 等<sup>[17]</sup>研究表明,EBV-DNA 和 VCA-IgA 是判断鼻咽癌患者预后的较好的生物标志物,其研究结果可为临床应用提供新的参考。此外,相关研究表明,远上游元件结合蛋白 1 (FBP1)、非结合胆红素都是鼻咽癌良好的预后生物标志物<sup>[18,19]</sup>。

#### 4 鼻咽癌放化疗敏感预测的分子标志物

放射治疗是鼻咽癌的主要治疗方法,但在许多病例中,放射抵抗仍然是鼻咽癌治疗成功的严重障碍。随着鼻咽癌综合治疗的发展,化学治疗在鼻咽癌治疗中也占有重要地位。因此,预测鼻咽癌放、化疗敏感的生物标志物对于鼻咽癌的靶向治疗和个体化放疗非常重要。大量证据表明,膜联蛋白(Annexin) A1 与鼻咽癌放射抵抗有关。首先 Annexin A1 是一种潜在的抑癌基因,可以调节肿瘤细胞的增殖和凋亡,Annexin A1 在鼻咽癌中的异常表达影响了电离辐射诱导的肿瘤细胞凋亡和放射治疗效果;其次,Annexin A1 是参与 p53 介导的鼻咽癌放射反应的蛋白之一,可能与鼻咽癌的放射抵抗有关。因此 Annexin A1 可能是预测鼻咽癌放射治疗反应的一个新的生物标志物<sup>[20]</sup>。Cai 等<sup>[21]</sup> 研究结果表明,H3K27me3 蛋白是预测鼻咽癌患者生存和化疗耐药的一个重要生物标志物。ERp29 是一种内质网(ER)蛋白,广泛表达于哺乳动物组织中。最新研究表明,ERp29 在完全缓解的鼻咽癌组织中表达上调,并且 ERp29 能促进鼻咽癌产生放疗敏感性,提示 ERp29 是对鼻咽癌放射治疗反应的一个潜在生物标志物<sup>[22]</sup>。此外,Sun 等<sup>[23]</sup>的研究表明,COX-2 过表达蛋白在鼻咽癌细胞中具有一定的辐射防护作用,而阻断 COX-2 的表达可以减少辐射损伤修复,从而增强细胞的辐射敏感性;这一发现为鼻咽癌新的基因辐射

联合治疗奠定了理论基础。

#### 5 监测鼻咽癌复发相关的分子标志物

BCL2L12 是凋亡相关 BCL2 基因家族的新成员,其与多种恶性肿瘤的发生发展、增殖凋亡有密切关联。目前已知的 *Bcl2L12* 基因有两个剪接变体:一个由 7 个编码外显子组成,产生 334 个氨基酸蛋白,另一个由替代剪接而产生,产生 176 个氨基酸的蛋白质。在乳腺、胸腺、前列腺、胎肝、结肠、胎盘、胰腺、小肠、脊髓、肾脏和骨髓等多种组织中均有表达,而 BCL2L12-A 缺失外显子 3 主要表达于胎肝、脊髓和骨骼肌<sup>[24]</sup>。Fendri 等<sup>[25]</sup>研究表明,BCL2L12 mRNA 的表达水平与鼻咽癌患者预后不良有关,可作为预测鼻咽癌近期复发的新的组织生物标志物。BCL2L12 的过表达也可能解释晚期鼻咽癌患者对化疗和放疗的耐药性,有待于进一步研究 BCL2L12 在鼻咽癌中的作用,以评价其潜在的预后意义。

乳酸脱氢酶(LDH)是最近用于鼻咽癌的一个新的分子标志物,有文献报道<sup>[26]</sup>血清中 LDH 水平是局部晚期鼻咽癌的独立预后因素,将预处理 LDH 与 TNM 分期相结合可能导致更准确的风险定义,结果提示高预处理 LDH 水平是局部晚期鼻咽癌复发及预后不良的独立生物标志物。

#### 6 小 结

综上所述,对于鼻咽癌的预防、诊断、治疗、预后等各方面,肿瘤相关分子标志物扮演着越来越重要的角色。目前对这些分子标志物的研究还处于初步探索阶段,还需系统研究作用于鼻咽癌发病不同阶段的生物靶点基因,并在大样本的组织中进行验证及在临床试验中进行有效性评估,以期寻找更有利于鼻咽癌早期诊断及实现个体化治疗的分子靶标。随着基因组学、蛋白质组学、代谢组学和生物信息学的快速发展,将来可以把各种有效的分子标志物与临床肿瘤信息进行综合分析,建立鼻咽癌早期诊断、复发及转移预测、药物敏感性、放疗敏感性评价模型,为鼻咽癌患者提供更合理有效的个体化治疗方案,以达到更好的治疗效果。

## 参考文献:

- [1] Zhang WL,Zhou YH,Xiao L,et al. Biomarkers of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Progress in Biochemistry and Biophysics*,2008,35(1):7-13.[张文玲,周艳宏,肖岚,等.鼻咽癌分子标志物研究[J]. *生物化学与生物物理进展*,2008,35(1):7-13.]
- [2] Li J,Zhou C,Wang G,et al. Promoter hypermethylation of SLIT2 is a risk factor and potential diagnostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Gene*,2018,644:74-79.
- [3] Ye M,Huang T,Ni C,et al. Diagnostic capacity of RASSF1A promoter methylation as a biomarker in tissue, brushing, and blood samples of nasopharyngeal carcinoma [J]. *EBioMedicine*,2017,18:32-40.
- [4] Peng YH,Xu YW,Huang LS,et al. Autoantibody signatures combined with Epstein-Barr virus capsid antigen-IgA as a biomarker panel for the detection of nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Pre Res*,2015,8(8):729-736.
- [5] Shi X,Chen X,Li WC et al. Low expression of Cyfip1 may be a potential biomarker in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Neoplasma*,2018,65(2):292-295.
- [6] Luo Y,Mok TS,Lin X,et al. SWATH-based proteomics identified carbonic anhydrase 2 as a potential diagnosis biomarker for nasopharyngeal carcinoma [J]. *Sci Rep*,2017,7:41191.
- [7] Jia W,Ren C,Wang L,et al. CD109 is identified as a potential nasopharyngeal carcinoma biomarker using aptamer selected by cell-SELEX [J]. *Oncotarget*,2016,7 (34):55328-55342.
- [8] Khor LK,Loi HY,Sinha AK,et al. (68)Ga-DOTA-peptide: a novel molecular biomarker for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Head Neck*,2016,38(4):E76-E80.
- [9] Wang Z,Luo F ,Li L,et al. STAT3 activation induced by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 causes vascular endothelial growth factor expression and cellular invasiveness via JAK3 and ERK signaling[J]. *Eur J Cancer*,2011,46(16):2996-3006.
- [10] Horikawa T,Yang J,Kondo S,et al. Twist and epithelial mesenchymal transition are induced by the EBV oncoprotein latent membrane protein 1 and are associated with metastatic nasopharyngeal carcinoma [J]. *Cancer Res*,2007,67(5):1970-1978.
- [11] Wen Q,Li J,Wang W,et al. Increased expression of flotillin-2 protein as a novel biomarker for lymph node metastasis in nasopharyngeal carcinoma [J]. *PLoS One*,2014,9(7):e101676.
- [12] Lu J,Xu X,Liu X,et al. Predictive value of miR-9 as a potential biomarker for nasopharyngeal carcinoma metastasis[J]. *Br J Cancer*,2014,110(2):392-398.
- [13] Li XH,Chang H,Xu BQ,et al. An inflammatory biomarker-based nomogram to predict prognosis of patients with nasopharyngeal carcinoma:an analysis of a prospective study[J]. *Cancer Med*,2017,6(1):310-319.
- [14] Chen J,Li S,Xiao Y,et al. p53R2 as a novel prognostic biomarker in nasopharyngeal carcinoma.[J]. *BMC Cancer*,2017,17(1):846.
- [15] Ye SB,Zhang H,Cai TT,et al. Exosomal miR-24-3p impedes T-cell function by targeting FGF11 and serves as a potential prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Pathol*,2016,240(3):329-340.
- [16] Chen Q,Qin S,Liu Y,et al. IGFBP6 is a novel nasopharyngeal carcinoma prognostic biomarker [J]. *Oncotarget*,2016,7(42):68140-68150.
- [17] Zhao FP,Liu X,Zhong ZM,et al. Positivity of both plasma Epstein-Barr virus DNA and serum Epstein - Barr virus capsid specific immunoglobulin A is a better prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma [J]. *BBA Clin*,2014,2:88-93.
- [18] Liu ZH,Hu JL,Liang JZ,et al. Far upstream element-binding protein 1 is a prognostic biomarker and promotes nasopharyngeal carcinoma progression[J]. *Cell Death Dis*,2015,6:e1920.
- [19] Deng CC,Xu M,Li J,et al. Unconjugated bilirubin is a novel prognostic biomarker for nasopharyngeal carcinoma and inhibits its metastasis via antioxidation activity [J]. *Cancer Pre Res*,2016,9(2):180-188.
- [20] Zeng GQ,Cheng AL,Tang J,et al. Annexin A1;a new biomarker for predicting nasopharyngeal carcinoma response to radiotherapy[J]. *Med Hypotheses*,2013,81(1):68-70.
- [21] Cai MY,Tong ZT,Zhu W,et al. H3K27me3 protein is a promising predictive biomarker of patients' survival and chemoradioresistance in human nasopharyngeal carcinoma [J]. *Mol Med*,2011,17(11-12):1137-1145.
- [22] Ping WU,Hua Z,Lin QI,et al. Identification of ERp29 as a biomarker for predicting nasopharyngeal carcinoma response to radiotherapy[J]. *Oncol Rep*,2012,27(4):987-994.
- [23] Sun QQ,Liu X,Liu Y,et al. Effect of shRNAmir lentiviral vector-mediated COX-2 silencing on the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*,2011,31(4):599-603.
- [24] Scorilas A,Kyriakopoulou L,Yousef GM,et al. Molecular cloning,physical mapping,and expression analysis of a novel gene,BCL2L12,encoding a proline-rich protein with a highly conserved BH2 domain of the Bcl-2 family [J]. *Genomics*,2001,72(2):217-221.
- [25] Fendri A,Kontos CK,Khabir A,et al. BCL2L12 is a novel biomarker for the prediction of short-term relapse in nasopharyngeal carcinoma[J]. *Mol Med*,2011,17(3-4):163-171.
- [26] Wan XB,Wei L,Li H,et al. High pretreatment serum lactate dehydrogenase level correlates with disease relapse and predicts an inferior outcome in locally advanced nasopharyngeal carcinoma [J]. *Eur J Cancer*,2013,49(10):2356-2364.