

· 论 著 ·

微小 RNA-1265 在鼻咽癌中的表达及诊断价值*

张余良¹, 邓国庆¹, 刘术舟¹, 周安燕^{2△}

海南省人民医院/海南医学院附属海南医院:1. 耳鼻咽喉头颈外科;2. 呼吸与危重症医学科, 海南海口 570311

摘要:目的 探讨微小 RNA-1265(miR-1265)在鼻咽癌中的表达及诊断价值。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 8 月于该院治疗的鼻咽癌患者 60 例作为研究组,鼻咽部良性肿瘤患者 60 例作为对照组,收集两组患者的病理组织和血清。采用 PCR 法检测两组患者病理组织和血清中的 miR-1265 相对表达水平,比较不同临床病理参数鼻咽癌患者 miR-1265 的相对表达水平。采用受试者工作曲线(ROC 曲线)分析 miR-1265 对鼻咽癌的诊断价值,采用 TargetScan 预测靶基因并用双荧光素酶报告基因分析实验进行验证。采用 Pearson 相关分析 miR-1265 和 MAT1 表达的相关性。**结果** 研究组病理组织中 miR-1265 的相对表达水平高于对照组($P < 0.05$)。研究组患者血清中 miR-1265 的相对表达水平高于对照组($P < 0.05$)。不同性别、年龄及病理类型患者间 miR-1265 的表达水平差异无统计学意义($P > 0.05$),不同 TNM 分期、病理分期和淋巴结转移的患者 miR-1265 表达水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。当病理组织 miR-1265 截断值为 0.895 时,其诊断鼻咽癌的曲线下面积(AUC)为 0.917(95%CI:0.878~0.946),灵敏度为 87.3%,特异度为 91.3%。当血清 miR-1265 截断值为 0.515 时,其诊断鼻咽癌的 AUC 为 0.717(95%CI:0.678~0.806),灵敏度为 67.3%,特异度为 71.3%。双荧光素酶报告基因分析实验证实 miR-1265 的靶基因为 MAT1。鼻咽癌组织中 MAT1 mRNA 与 miR-1265 的相对表达水平呈显著负相关($r = -0.943, P < 0.001$)。**结论** 鼻咽癌组织和血清中 miR-1265 表达上调,与鼻咽癌进展密切相关,具有区分鼻咽癌和鼻咽部良性肿瘤的价值。miR-1265 靶基因是 MAT1 基因,可能成为鼻咽癌潜在治疗靶点。

关键词:鼻咽癌; 微小 RNA-1265; 表达; 诊断价值**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2021.17.004**中图法分类号:**R446.8**文章编号:**1673-4130(2021)17-2062-05**文献标志码:**A**Expression and clinical significance of miR-1265 in nasopharyngeal carcinoma and its diagnostic value***ZHANG Yuliang¹, DENG Guoqing¹, LIU Shuzhou¹, ZHOU Anyan^{2△}

1. Otolaryngology Head and Neck Surgery; 2. Respiratory and Critical Medicine, Hainan Provincial People's Hospital/Hainan Hospital Affiliated to Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570311, China

Abstract: Objective To investigate the expression and diagnostic value of miR-1265 in nasopharyngeal carcinoma (NPC). **Methods** From January 2018 to August 2019, 60 patients with NPC and 60 patients with benign tumor of nasopharynx were enrolled in the study as study group and control group, respectively. The pathological tissue and serum samples of the two groups were collected. The relative expression levels of miR-1265 in pathological tissue and serum of the two groups was detected by PCR. The difference of relative expression levels of miR-1265 in patients with NPC with different clinical pathological parameters was compared. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the value of miR-1265 in the diagnosis of NPC. The target gene of miR-1265 was predicted by using TargetScan and verified by double luciferase experiment. Pearson correlation was used to analyze the correlation between miR-1265 and MAT1 expression. **Results** The relative expression of miR-1265 in pathological tissues of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). The relative expression of miR-1265 in the serum of the study group was higher than that of the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression of miR-1265 in patients with different gender, age and pathological type ($P > 0.05$), but there was signifi-

* 基金项目:海南省自然科学基金青年基金项目(818QN311)。

作者简介:张余良,男,主治医师,主要从事耳鼻咽喉科常见肿瘤的基础与临床研究。△ 通信作者,E-mail:18308919888@139.com。

本文引用格式:张余良,邓国庆,刘术舟,等.微小 RNA-1265 在鼻咽癌中的表达及诊断价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(17):2062-

cant difference in the expression of miR-1265 in patients with different TNM stage, pathological stage and condition of lymph node metastasis ($P < 0.05$). When the cut-off value of miR-1265 was 0.895, the AUC for NPC diagnosis was 0.917 (95%CI: 0.878–0.946), sensitivity was 87.3%, specificity was 91.3%. When the cut-off value of miR-1265 was 0.515, the AUC of NPC was 0.717 (95%CI: 0.678–0.806), sensitivity was 67.3%, specificity was 71.3%. The target of miR-1265 is MAT1. There was a significant negative correlation between the relative expression of MAT1 mRNA and miR-1265 in NPC ($r = -0.943, P < 0.001$). **Conclusion**

The expression of miR-1265 is up-regulated in NPC tissues and serum. It has the diagnostic value of distinguishing NPC from benign tumors in nasopharynx. The target gene of miR-1265 is MAT1 gene, which may become a therapeutic target for NPC.

Key words: nasopharyngeal carcinoma; miR-1265; expression; diagnostic value

鼻咽癌是我国南方发病率极高的恶性肿瘤^[1],癌基因和抑癌基因平衡紊乱是鼻咽癌发病的重要因素。在鼻咽癌高发地区,约 70% 的鼻咽癌患者确诊时已经处于晚期。尽管鼻咽癌的诊断和治疗已经取得了较大进展,但约 30% 的高危患者存在复发的风险^[2]。由于鼻咽癌的解剖位置较隐蔽且肿瘤细胞对射线较敏感,放疗仍是鼻咽癌的首选治疗方式。鼻咽癌 5 年生存率为 87%~96%^[3]。进一步探讨鼻咽癌的发病机制对提高鼻咽癌治疗效果具有重要的意义。微小 RNA(miRNA)为一类小分子 RNA,可与靶基因 mRNA 结合,调控基因表达^[4-5]。鼻咽癌进展过程中存在多种 miRNA 的异常表达^[6-7]。miR-1265 是新近发现的小 RNA 分子,其在胃癌^[8]、结直肠癌^[9]及肺癌^[10]中表达上调,同时血浆 miR-1265 可能是卵巢癌术后复发的标志物^[11]。本研究旨在探讨 miR-1265 在鼻咽癌组织中的表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 8 月在本院耳鼻喉头颈外科住院治疗的鼻咽癌患者 60 例作为研究组。研究组纳入标准:(1)年龄 35~75 岁;(2)具有详细的病历和随访资料;(3)病理诊断为鼻咽癌;(4)除鼻咽癌外不存在其他恶性肿瘤。排除标准:(1)术前存在严重心血管疾病或恶病质患者;(2)不愿意配合研究或无法配合者。研究组包括男 34 例、女 26 例,年龄 44~74 岁、平均(55.8±11.3)岁。选取同期于本院治疗的鼻咽部良性肿瘤患者共 60 例作为对照组,疾病类型包括鼻腔乳头状瘤(24 例)、纤维瘤(20 例)、血管瘤(3 例)及鼻息肉(13 例)。对照组包括男 30 例、女 30 例,年龄 36~67 岁、平均(52.3±12.1)岁。对照组纳入标准:(1)无恶性肿瘤病史;(2)鼻咽部 CT 或 MRI 检查无恶性肿瘤;(3)病理学检查符合鼻咽部良性肿瘤的诊断标准^[12]。对照组排除标准与研究组相同。所有纳入研究的患者均经过电子鼻咽镜检查并采集组织标本,获得病理学确诊,TNM 分期依据国际抗癌联盟第 8 版标准^[13]。两组患者年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂 DMEM 培养基、胎牛血清购自美国 Hyclone 公司;CO₂ 培养箱购自美国 Forma 公司;细胞裂解液和胰蛋白酶购自美国 Gibco 公司;超速离心机购自美国 Sigma 公司;PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司;酶标仪购自上海赛默飞世尔公司。组织和血清 RNA 提取试剂盒、Trizol 试剂盒、反转录试剂盒、miR-1265 抑制剂和空白对照的干扰 RNA、All-in-one™ miRNA qPCR 检测试剂盒、MAT1 mRNA qPCR 检测试剂盒购自美国 Invitrogen 公司。双荧光素酶报告基因分析实验检测试剂盒购自北京碧云天生物技术公司。

1.3 方法

1.3.1 两组患者的血液和组织标本收集 两组患者于入院后次日抽取上肢静脉血 10 mL,离心后保存于 -20 °C 冰箱待测。研究组的鼻咽癌组织标本(60 例)和对照组的鼻咽部良性肿瘤组织标本(60 例)保存于 -80 °C 冰箱待测。

1.3.2 两组患者组织和血清中 miR-1265 的相对表达水平检测 将两组患者组织标本匀浆用于 RNA 提取,血清标本直接用于提取 RNA,采用 Trizol 试剂提取组织或血清中的总 RNA。用紫外分光光度计于 260 nm 和 280 nm 波长处测定 RNA 提取液的吸光度(A)值,检测 RNA 纯度和浓度。采用反转录试剂盒进行 RNA 反转录,分别将 2 μg RNA、1 μL Oligo(dT)和 8 μL DEPC 水加入 PCR 管中,微型离心机离心后混匀,按试剂盒说明书所列方法配制 PCR 反应体系:每组体系加入 10 μL RNA 模板,总体系为 25 μL。PCR 反应条件:94 °C 预变性 5 min,94 °C 变性 5 s,60 °C 退火 30 s,共 40 个循环。miR-1265 的相对表达水平检测采用 All-in-one™ miRNA qPCR 检测试剂盒进行反应,以 U6 作为内参,应用 2^{-ΔΔCT} 法计算 miRNA 的相对表达水平。

1.3.3 靶基因预测 通过 miRNA 靶基因在线预测网站 TargetScan 预测 miR-1265 的靶基因,其原理是通过查找 Mer 位点与 miRNA 的种子区域的匹配来预测靶基因。

1.3.4 miR-1265 靶基因的验证 及双荧光素酶报

告基因分析实验按试剂盒操作手册进行。简要步骤如下:取生长良好的鼻咽癌 CNE-2 细胞(来自于本实验室培养的细胞系),分别转染 miR-1265 抑制剂(miR-1265 inhibitor)和抑制剂的空白对照,在转染 miR-1265 inhibitor 后的细胞中分别转染含有转移相关蛋白 1(MAT1)-3' UTR 野生型和突变型的质粒,检测转染后细胞内荧光素酶的相对活性。

1.3.5 两组患者组织中 MAT1 mRNA 的相对表达水平检测 两组患者病理组织中 RNA 提取和检测方法同 1.3.2,上下游引物分别为:5'-ACCTACAAC-CGATAGCTGCTG-3' 和 5'-TTCCGATCTGCTTG-TACTGCA-3'。GAPDH 为内参基因,应用 $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法计算 MAT1 mRNA 的相对表达水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较采用 t 检验,用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及其曲线下面积(AUC)评估 miR-1265 的诊断效能;采用 Pearson 相关分析 miR-1265 和 MAT1 mRNA 的相关性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者病理组织和血清中 miR-1265 相对表达水平的比较 研究组病理组织中 miR-1265 相对表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);研究组血清中 miR-1265 相对表达水平高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组患者病理组织和血清中 miR-1265 相对表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-1265 相对表达水平	
		病理组织	血清
研究组	60	1.231 ± 0.311	0.831 ± 0.111
对照组	60	0.413 ± 0.225	0.313 ± 0.125
t		8.471	4.401
P		<0.001	<0.01

2.2 鼻咽癌患者癌组织中 miR-1265 的相对表达水平与临床病理因素的关系 不同性别、年龄及病理类型患者间 miR-1265 的相对表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同 TNM 分期、病理分期和淋巴结转移的患者 miR-1265 相对表达水平比较,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 组织和血清中 miR-1265 的相对表达水平对鼻咽癌的诊断价值 当病理组织中 miR-1265 截断值为 0.895 时,Youden 指数最大,其诊断鼻咽癌的 ROC 曲线 AUC 为 0.917,95%CI 为 0.878~0.946,灵敏度为 87.3%,特异度为 91.3%;当血清中 miR-1265 截断值为 0.515 时,Youden 指数最大,其诊断鼻咽癌的 ROC 曲线 AUC 为 0.717,95%CI 为 0.678~0.806,灵敏度为 67.3%,特异度为 71.3%,见图 1。

表 2 鼻咽癌患者癌组织中 miR-1265 相对表达水平与临床病理因素的关系($\bar{x} \pm s$)

参数	n	miR-1265 相对表达水平	t	P
性别			0.677	>0.05
男	34	0.569 ± 0.214		
女	26	0.615 ± 0.312		
年龄(岁)			0.352	>0.05
≥60	32	0.604 ± 0.275		
<60	28	0.578 ± 0.297		
淋巴结转移			2.845	<0.01
有	23	0.972 ± 0.347		
无	37	0.471 ± 0.169		
TNM 分期			4.907	<0.01
I + II 期	34	0.417 ± 0.223		
III + IV 期	26	0.933 ± 0.264		
病理分期			2.896	<0.01
早期	23	0.412 ± 0.205		
进展期	37	0.918 ± 0.347		
病理类型			0.547	>0.05
未分化癌	5	0.834 ± 0.233		
鳞癌	29	0.789 ± 0.354		
腺癌	26	0.857 ± 0.218		

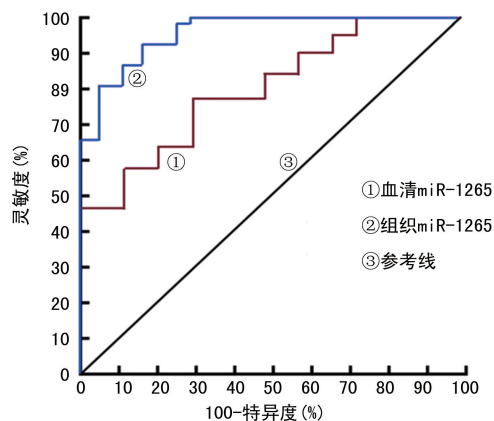
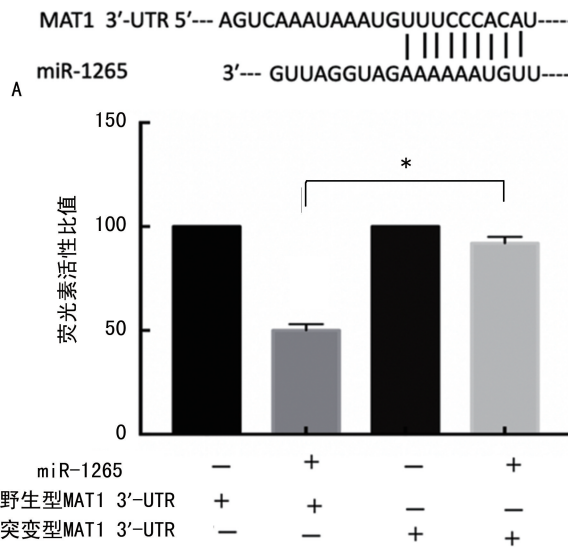


图 1 鼻咽癌患者组织和血清中 miR-1265 的相对表达水平诊断鼻咽癌的 ROC 曲线

2.4 MAT1 基因是 miR-1265 的靶基因 通过 TargetScan 寻找 miR-1265 的靶基因,结果发现 MAT1 3'-UTR 的 835-845 处含有保守的 miR-1265 同源位点,提示在多种肿瘤细胞中高表达的癌基因 MAT1 是 miR-1265 的靶基因,见图 2A;双荧光素酶报告基因分析实验显示:转染 MAT1 野生型 3'-UTR 载体在 miR-1265 inhibitor 刺激下萤火虫荧光素与海肾荧光素的比值明显下降($P < 0.05$),而转染 MAT1 突变型 3'-UTR 载体在 miR-1265 inhibitor 刺激下萤火虫荧光素与海肾荧光素的比值差异无统计学意义($P > 0.05$),MAT1 为 miR-1265 的靶基因,见图 2B。

2.5 研究组和对照组中 MAT1 mRNA 表达水平比较 研究组病理组织中 MAT1 mRNA 相对表达水平

为 0.731 ± 0.311 , 对照组为 2.413 ± 0.425 , 研究组病理组织中 MAT1 mRNA 相对表达水平低于对照组, 差异有统计学意义 ($t = 9.498, P < 0.001$)。



注: A 表示 miR-1265 与预测靶点 MAT1 的结合位点; B 表示双荧光素酶报告基因分析实验验证 miR-1265 与 MAT1 的靶向结合; * 表示 $P < 0.05$ 。

图 2 miR-1265 与靶基因 MAT1 相互作用的验证

2.6 MAT1 mRNA 和 miR-1265 的相关性 Pearson 相关显示鼻咽癌组织中 MAT1 mRNA 与 miR-1265 的相对表达水平呈负相关 ($r = -0.943, P < 0.001$), 见图 3。

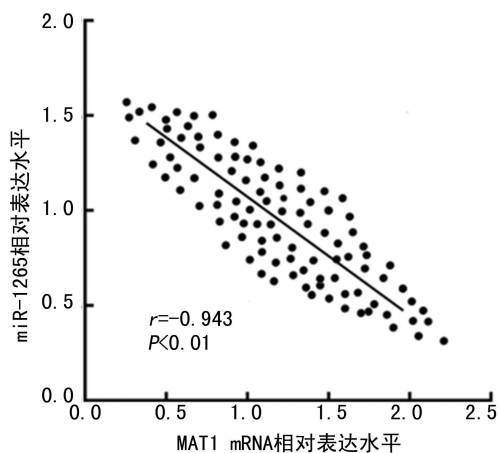


图 3 鼻咽癌患者癌组织中 MAT1 mRNA 和 miR-1265 的相对表达水平的相关性分析

3 讨 论

鼻咽癌好发于我国南方地区, 发病率在头颈恶性肿瘤中居首位, 以低分化鳞癌为主^[14]。鼻咽癌早期症状复杂多样缺乏特异性, 肿瘤部位常较为隐蔽, 导致早期检出率较低, 约为 60%。鼻咽癌患者确诊时已经发生肿瘤细胞扩散和转移, 导致治疗效果不佳, 严重影响患者的生存^[15], 探讨鼻咽癌发病机制和新的诊断方法对改善鼻咽癌患者预后意义重大。

miRNA 是真核细胞内无编码作用的小 RNA, 仅

由 19~25 个核苷酸序列组成, 在肿瘤细胞的凋亡、迁移、增殖等过程中发挥调控作用^[16]。miR-1265 是最新鉴定的微小 RNA, 在结直肠癌高通量测序中发现其在癌组织中表达水平高于癌旁组织^[9]。最新研究发现在胃癌患者癌组织中 miR-1265 相对表达水平较癌旁组织上调, 其血清中 miR-1265 相对表达水平也高于健康人群^[8], 体外研究发现 miR-1265 表达上调可促进胃癌细胞增殖、抑制癌细胞凋亡, 减弱癌细胞中自噬蛋白表达, 促进胃癌的进展, 发挥致癌基因的作用。

本研究发现鼻咽癌癌组织中 miR-1265 相对表达水平较鼻咽部良性肿瘤组织显著上调, 同时鼻咽癌患者血清中 miR-1265 相对表达水平也高于鼻咽部良性肿瘤患者, 提示其可能在鼻咽癌中发挥促癌作用。进一步的研究发现鼻咽癌组织中 miR-1265 的相对表达水平与 TNM 分期、病理分期和淋巴结转移等恶性肿瘤的临床病理特征相关, 其中 TNM 分期越晚、病理分期为进展型和存在淋巴结转移的患者癌组织中 miR-1265 的相对表达水平较高, 提示 miR-1265 可能参与鼻咽癌进展, 而 miR-1265 的相对高表达代表鼻咽癌患者癌细胞存在较晚的临床分期、较高侵袭性及恶性程度。

鼻咽部肿瘤良恶性的鉴别诊断一直是临床研究的热点^[17]。鼻咽癌肿瘤部位常较隐蔽, 诊断缺乏特异性, 同时鼻咽部存在多种良性肿瘤, 常导致鼻咽癌易漏诊和鼻咽癌早期检出率较低^[18]。本研究发现鼻咽癌组织中 miR-1265 的相对表达水平可有效区分鼻咽癌和鼻咽部良性肿瘤, 其诊断的 AUC 为 0.917, 灵敏度为 87.3%, 特异度为 91.3%, 进一步研究发现鼻咽癌血清中的 miR-1265 诊断鼻咽癌的 AUC 为 0.717, 灵敏度为 67.3%, 特异度为 71.3%, 有一定的诊断价值, 且血清 miR-1265 的相对表达水平不需要取得活检组织, 具有成为鼻咽癌无创诊断标志物的潜能^[19]。

MAT1 基因是常见的致癌基因, 其高表达与多种癌症发生、进展和预后密切相关^[20]。MAT1 基因位于 14q23.1 位点上, 通过调节细胞周期蛋白依赖性激酶 7 (CDK7) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 H (CDKH) 发挥作用, 其高表达促进细胞增殖, 且与乳腺癌预后密切相关^[21]。在其他癌症中, 如结直肠癌^[22]和非小细胞肺癌^[23]癌组织标本中的 MAT1 基因表达水平有助于不良预后的判断, 且 MAT1 基因可能成为潜在的癌症治疗靶点。最新研究发现在鼻咽癌组织中 MAT1 mRNA 和蛋白均在癌组织中低表达, 而在癌旁组织中高表达, 且可用于判断鼻咽癌的不良预后, 提示 MAT1 基因参与了鼻咽癌的进展^[24]。本研究发现 miR-1265 的潜在靶基因是 MAT1, 采用双荧光素报告基因分析实验验证 miR-1265 潜在的靶基因是 MAT1 基因, 而且鼻咽癌患者癌组织中 MAT1

mRNA 的相对表达水平低于鼻咽部良性肿瘤患者,鼻咽癌患者癌组织中 MAT1 mRNA 的相对表达水平与 miR-1265 相对表达水平呈负相关。本研究发现 miR-1265 的靶基因是 MAT1 基因,是否可通过敲低 miR-1265 表达水平,进而上调 MAT1 基因表达而治疗鼻咽癌尚待进一步研究。

综上所述,本研究发现鼻咽癌患者癌组织和血清中 miR-1265 表达上调,与鼻咽癌进展密切相关,且具有鉴别诊断鼻咽癌和鼻咽部良性肿瘤的能力,其靶基因是 MAT1 基因,且鼻咽癌组织中 miR-1265 相对表达水平与 MAT1 呈负相关。miR-1265 和 MAT1 基因有应用于鼻咽癌诊断的潜在价值或成为鼻咽癌治疗的新靶点。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] MAO Y P, XIE F Y, LIU L Z, et al. Re-evaluation of 6th edition of AJCC staging system for nasopharyngeal carcinoma and proposed improvement based on magnetic resonance imaging[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73(5): 1326-1334.
- [3] SUN X, SU S, CHEN C, et al. Long-term outcomes of intensity-modulated radiotherapy for 868 patients with nasopharyngeal carcinoma: an analysis of survival and treatment toxicities[J]. *Radiother Oncol*, 2014, 110(3): 398-403.
- [4] LIN S, GREGORY R I. MicroRNA biogenesis pathways in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6): 321-333.
- [5] 李贻卓, 李华雨, 秦志勇, 等. 鼻咽癌咽后淋巴结转移的最大短径标准分析[J]. *中国医学影像技术*, 2017, 33(7): 989-992.
- [6] LU T, GUO Q, CUI X, et al. Prognostic evaluation of nasopharyngeal carcinoma with bone-only metastasis after therapy[J]. *Yonsei Med J*, 2016, 57(4): 840-845.
- [7] WEN W, MAI S J, LIN H X, et al. Identification of two microRNA signatures in whole blood as novel biomarkers for diagnosis of nasopharyngeal carcinoma[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 186-189.
- [8] XU Z, LI Z, WANG W, et al. MIR-1265 regulates cellular proliferation and apoptosis by targeting calcium binding protein 39 in gastric cancer and, thereby, impairing oncogenic autophagy[J]. *Cancer Lett*, 2019, 449: 226-236.
- [9] CHANG J, HUANG L, CAO Q, et al. Identification of colorectal cancer-restricted microRNAs and their target genes based on high-throughput sequencing data[J]. *Oncotargets Ther*, 2016, 9: 1787-1794.
- [10] LIU X X, YANG Y E, LIU X, et al. A two-circular RNA signature as a noninvasive diagnostic biomarker for lung adenocarcinoma[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 50-53.
- [11] RUAN L, XIE Y, LIU F, et al. Serum miR-1181 and miR-4314 associated with ovarian cancer: miRNA microarray data analysis for a pilot study[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 222: 31-38.
- [12] GUO Q, LU T, HUANG S H, et al. Depicting distant metastatic risk by refined subgroups derived from the 8th edition nasopharyngeal carcinoma TNM[J]. *Oral oncology*, 2019, 91: 113-120.
- [13] 中国鼻咽癌临床分期工作委员会. 中国鼻咽癌分期 2017 版(2008 鼻咽癌分期修订专家共识)[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 26(10): 1119-1124.
- [14] 王惠丽, 黄晓东, 曲媛, 等. 鼻咽癌患者血浆 EBV-DNA 检测的临床价值[J]. *中华放射肿瘤学杂志*, 2018, 27(6): 543-547.
- [15] LEE A W, MA B B, NG W T, et al. Management of nasopharyngeal carcinoma: current practice and future perspective[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(29): 3356-3364.
- [16] TAKAHASHI R U, PRIETO-VILA M, KOHAMA I, et al. Development of miRNA-based therapeutic approaches for cancer patients[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(4): 1140-1147.
- [17] AI Q Y, KING A D, CHAN J S M, et al. Distinguishing early-stage nasopharyngeal carcinoma from benign hyperplasia using intravoxel incoherent motion diffusion-weighted MRI[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(10): 5627-5634.
- [18] PERRI F, DELLA V S G, CAPONIGRO F, et al. Management of recurrent nasopharyngeal carcinoma: current perspectives[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 1583-1591.
- [19] WU L, ZHENG K, YAN C, et al. Genome-wide study of salivary microRNAs as potential noninvasive biomarkers for detection of nasopharyngeal carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 843.
- [20] WANG J, NI J, SONG D, et al. MAT1 facilitates the lung metastasis of osteosarcoma through upregulation of AKT1 expression[J]. *Life Sci*, 2019, 234: 116771.
- [21] XU H, BAI X, YU S, et al. MAT1 correlates with molecular subtypes and predicts poor survival in breast cancer [J]. *Chin J Cancer Res*, 2018, 30(3): 351-363.
- [22] ZHOU S, LU J, LI Y, et al. MNAT1 is overexpressed in colorectal cancer and mediates p53 ubiquitin-degradation to promote colorectal cancer malignance[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2018, 37(1): 284-287.
- [23] SONG X, WANG S, HONG X, et al. Single nucleotide polymorphisms of nucleotide excision repair pathway are significantly associated with outcomes of platinum-based chemotherapy in lung cancer[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 11785.
- [24] CHEN W H, CAI M Y, ZHANG J X, et al. FMNL1 mediates nasopharyngeal carcinoma cell aggressiveness by epigenetically upregulating MTA1 [J]. *Oncogene*, 2018, 37(48): 6243-6258.