

GRP78 和 Mn - SOD 表达与鼻咽癌组织放疗敏感相关性研究

邓香群 彭 波

摘 要 **目的** 研究 GRP78、Mn - SOD mRNA 在放射治疗鼻咽癌中的表达,探讨其在放射治疗鼻咽癌中的意义。**方法** 取 60 例 2006 年 1 月 13 日 ~ 11 月 26 日第 1 次入院放射治疗鼻咽癌,运用原位杂交方法检测放射治疗鼻咽癌中 GRP78 及 Mn - SOD mRNA 的表达。**结果** 在放疗敏感及放疗抗拒鼻咽癌患者中,GRP78 mRNA 中度和强阳性表达率分别为 20.00% 和 47.50%,Mn - SOD mRNA 中度和强阳性表达率分别为 55.00% 和 40.00%,差异有统计学意义。在放疗抗拒鼻咽癌患者中,GRP78 mRNA 中度和强阳性表达率与 TNM 分期呈正相关,Ⅲ ~ Ⅳ期 GRP78 mRNA 中度和强阳性表达率为 58.62%,Ⅰ ~ Ⅱ期表达率为 18.18%,与 T 分期呈正相关,T₃ ~ T₄ 期中表达率为 68.42%,T₁ ~ T₂ 期中表达率为 28.57%;Mn - SOD mRNA 中度和强阳性表达率与 T 分期呈正相关,T₃ ~ T₄ 期中表达率为 63.16%,T₁ ~ T₂ 期中表达率为 19.05%;在有、无远处转移中,GRP78 mRNA 中度和强阳性表达率分别为 72.73% 和 37.93%,Mn - SOD mRNA 中度和强阳性表达率分别为 81.82% 和 24.14%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** GRP78、Mn - SOD 参与了放疗抗拒鼻咽癌的发展。

关键词 GRP78 基因 Mn - SOD 基因 放射治疗 鼻咽癌

中图分类号 R739.6

文献标识码 A

DOI 10.3969/j.issn.1673-548X.2015.03.024

Relative Expressions of GRP78 and Mn - SOD in Radiotherapy of Nasopharyngeal Carcinoma. Deng Xiangqun, Peng Bo. Department of Histology and Embryology, Shaoyang Medical College, Hunan 422000, China

Abstract **Objective** To study the expressions of GRP78 and Mn - SOD in the radiotherapy of nasopharyngeal carcinoma, as well as their significances. **Methods** Radiotherapies were taken in 60 cases of nasopharyngeal carcinoma from 2006.1.13 - 2006.11.26 in situ hybridization detections were carried out to detect the expression of GRP78 and Mn - SOD mRNA. **Results** In radiosensitivity and radioresistance of nasopharyngeal carcinoma, the moderately and strongly positive GRP78 mRNA expression rates were 20.00% and 47.50%, the moderately and strongly positive Mn - SOD mRNA expression rates were 55.00% and 40.00%, and the differences were statistical significance. In the radioresistance of nasopharyngeal carcinoma, GRP78 mRNA moderately and strongly positive expression was positively correlated with TNM stage. In the degree of Ⅲ - Ⅳ, it had moderately and strongly positive expression rate of 58.62%. In the degree of Ⅰ - Ⅱ, it had moderately and strongly positive expression rate of 18.18%, and it was also positively correlated with T stage. In the degree of T₃ - T₄, it had moderately and strongly positive expression rate of 68.42%. In the degree of T₁ - T₂, it had moderately and strongly positive expression rate of 28.57%. Mn - SOD mRNA moderately and strongly positive expression was positively correlated with T stage. In the degree of T₃ - T₄, it had moderately and strongly positive expression rate of 63.16%. In the degree of T₁ - T₂, it had moderately and strongly positive expression rate of 19.05%. In distant metastasis and no distant metastasis, the moderately and strongly positive GRP78 mRNA expression rates were 72.73% and 37.93%, the moderately and strongly positive Mn - SOD mRNA expression rates were 81.82% and 24.14%, and the differences had statistical significance. **Conclusion** GRP78 and Mn - SOD have participated in the development of radioresistant nasopharyngeal carcinoma.

Key words GRP78 gene; Mn - SOD gene; Radiotherapy; Nasopharyngeal carcinoma

由于解剖位置的关系,鼻咽癌常常采取放射治疗的方法,多数鼻咽癌对放射治疗敏感,研究对放射抗

拒的鼻咽癌具有重要意义。真核细胞中,内质网是分泌蛋白和膜蛋白加工的场所,蛋白经历了一系列翻译后修饰过程。葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein78, GRP78) 作为一种内质网中的分子伴侣,在维持细胞的内环境稳态方面发挥重要作用。研究表明,GRP78 的表达抑制肿瘤细胞的凋亡并促进肿瘤的耐药、复发及转移^[1,2]。也有研究发现,GRP78 仅

基金项目:湖南省科技厅科技计划项目(2011FJ4141)

作者单位:422000 湖南省邵阳医学高等专科学校组织学与胚胎学教研室(邓香群);421001 湖南衡阳市疾病预防控制中心职业危害因素控制科(彭波)

通讯作者:邓香群,电子信箱:hnsydxq@126.com

在某些肿瘤细胞的表面表达而在正常组织不表达^[4]。20世纪70年代后期有研究者提出自由基致癌的观点,环境中各类毒物进入微生物体内后,会强烈影响微生物的生物转化,刺激微生物体内物质氧化还原产生大量氧自由基^[4-6]。锰超氧化物歧化酶(manganese superoxide dismutase, Mn-SOD)存在于线粒体内,能将超氧阴离子($O_2^{\cdot-}$)转化为 H_2O_2 , H_2O_2 在过氧化物酶和过氧化氢酶的作用下分解为水和氧,使细胞无毒化^[7,8]。放射线辐射能刺激机体产生大量氧自由基,研究Mn-SOD及GRP78与鼻咽癌放疗敏感度之间的关系具有实际价值。

材料与方法

1. 临床资料:收集湖南省肿瘤医院2006年1月13日~11月26日第1次入院的鼻咽癌患者60例,以放射治疗为主,放疗联合化疗。经病理诊断,除2例为中分化鳞癌外,其余均为低分化鳞癌。所有病例都有3年或3年以上随访记录,其中放疗抗拒40例: $T_2N_1M_0$ II期9例, $T_3N_0M_0$ II期2例, $T_2N_2M_0$ III期12例, $T_3N_1M_0$ III期4例, $T_3N_2M_0$ III期6例, $T_3N_3M_0$ III期5例, $T_4N_1M_1$ IV期1例, $T_4N_2M_1$ IV期1例,入院时2例无淋巴结转移者(N_0),治疗后也出现颈淋巴结转移,入院时TNM分期中有2例远处转移(M_1),另有9例在治疗过程中出现远处转移,转移部位为骨、肝脏、肺、甲状腺;放疗敏感20例: $T_2N_0M_0$ II期1例, $T_2N_1M_0$ II期3例, $T_2N_2M_0$ III期7例, $T_3N_2M_0$ III期6例, $T_3N_3M_0$ III期2例, $T_2N_3M_1$ IV期1例。放疗抗拒者均伴有颈淋巴结转移。放疗抗拒标准:根治性放疗后3个月复查原发灶和(或)淋巴结残留;1年内出现鼻咽新事物和(或)新发淋巴结;13~24个月出现复发。诊断依据:①临床症状+体征;②鼻咽+颈部MRI或CT(平扫+增强);③复发病理诊断。放疗敏感标准:①根治性放疗后3个月复查原发灶和(或)淋巴结无残留;1年内未出现鼻咽新事物和(或)新发淋巴结;13~24个月未出现复发或转移;②随访3年或3年以上,无复发转移者。诊断依据:①临床症状+体征;②鼻咽+颈部MRI或CT(平扫+增强)。

2. 主要试剂:探针及试剂盒均购自天津灏洋生物公司,GRP78探针合成序列:(1)5'-TCTTGAACACGCCGACGCAG-GAGTAG-3'。(2)5'-CAGGAGTGAAGCGCACATAGGACG-GC-3'。(3)5'-GACACCTCCACAGTTTCAATACCAAG-3'。(4)5'-GTCTTCCTCAGCAAACCTTCTCAGCATC-3'。试剂:①寡核苷酸探针预杂交液;②寡核苷酸探针杂交液GRP78;寡核苷酸阴性探针杂交液GRP78;③复合消化液(P/E)pH值为6.4;④生物素标记的小鼠抗地高辛;⑤高敏过氧化物酶链亲和素复合物;⑥2xssc干粉。Mn-SOD探针合成序列:①5'-TAGTCGTAGGGCAGGTCGGGGAGGCT-3';②5'-AACGCCTCCTGCTACTTCTCCTCGGTG-3';③5'-TGAAAC-CAAGCCAACCCCAACCTGAGC-3';试剂:寡核苷酸探针杂交液Mn-SOD,寡核苷酸阴性探针杂交液Mn-SOD,其余试剂

同GRP78。

3. 原位杂交检测:采用GRP78多点标记DIG(地高辛)探针原位杂交法及Mn-SOD多点标记DIG(地高辛)探针原位杂交法。

4. 结果判定标准:显微镜下观察,细胞质显黄棕色为GRP78 mRNA及Mn-SOD mRNA阳性反应。按阳性细胞所占比例记录:着色细胞比例<25%为1分,25%~50%为2分,51%~75%为3分,>75%为4分。着色深度:无着色0分,浅黄色1分,棕黄色2分,棕褐色3分。根据两者相乘的积综合判断,0分为阴性(-),1~4分为弱阳性(+),5~8分为中度阳性(++),9~12分为强阳性(+++)。

5. 统计学方法:采用SPSS 18.0统计软件,计数资料比较采用 χ^2 检验;TNM分期与GRP78 mRNA中度和强阳性表达率、T分期与GRP78 mRNA中度和强阳性表达率、T分期与Mn-SOD mRNA中度和强阳性表达率之间关联性采用 ϕ 系数进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. GRP78 mRNA在放射治疗鼻咽癌中的表达:放疗抗拒及放疗敏感鼻咽癌中,GRP78 mRNA中度和强阳性表达率分别为47.50%和20.00%(表1)。

表1 GRP78在放射治疗鼻咽癌中的表达

放疗效果	GRP78 mRNA				百分率(%) [*]
	n	-	+	++和+++	
放疗抗拒	40	4	17	19	47.50
放疗敏感	20	2	14	4	20.00

^{*}为++和+++合计的百分率; $\chi^2=4.047, P=0.044$

2. Mn-SOD mRNA在放射治疗鼻咽癌中的表达:放疗抗拒及放疗敏感鼻咽癌中,Mn-SOD mRNA中度和强阳性表达率分别为40.00%和55.00%(表2)。

表2 Mn-SOD在放射治疗鼻咽癌中的表达

放疗效果	Mn-SOD mRNA				百分率(%) [*]
	n	-	+	++和+++	
放疗抗拒	40	5	19	16	40.00
放疗敏感	20	2	7	11	55.00

^{*}为++和+++合计的百分率; $\chi^2=22.727, P<0.005$

3. GRP78 mRNA在放疗抗拒鼻咽癌中的表达:阳性表达定位于细胞质,呈黄-棕色(图1、图2)。GRP78 mRNA中度和强阳性表达率与TNM分期存在着关联性($\chi^2=5.230, P=0.022$),关联强度为0.362;GRP78 mRNA中度和强阳性表达率与T分期也存在着关联性($\chi^2=6.352, P=0.012$),关联强度为0.398。有远处转移与无远处转移中,差异有统计

学意义($\chi^2 = 3.872, P = 0.049$,表 3)。

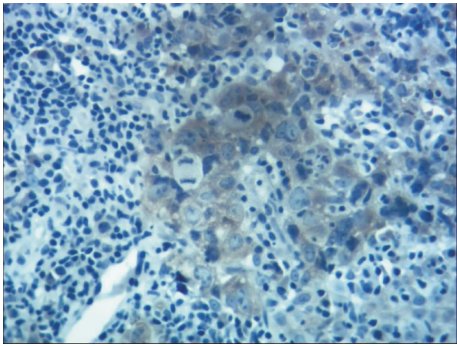


图 1 T₂N₁M₀Ⅱ期低分化鳞癌 GRP78 中度阳性
(苏木精染色, ×400)

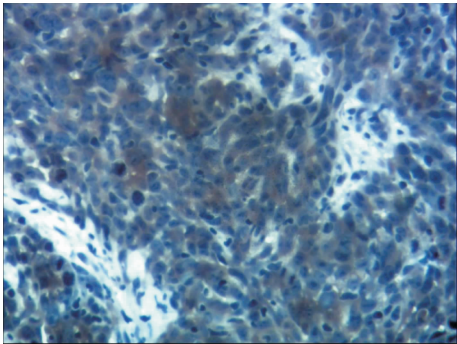


图 2 T₂N₂M₀Ⅲ期低分化鳞癌 GRP78 强阳性
(苏木精染色, ×400)

表 3 GRP78 与放疗抗拒鼻咽癌临床病理参数的关系

病理参数	GRP78 mRNA				
	n	-	+	++和+++	百分率(%) [*]
TNM 分期					
I ~ Ⅱ期	11	1	8	2	18.18
Ⅲ ~ Ⅳ期	29	3	9	17	58.62
T 分期					
T ₁ ~ T ₂	21	3	12	6	28.57
T ₃ ~ T ₄	19	1	5	13	68.42
远处转移					
有	11	1	2	8	72.73
无	29	3	15	11	37.93

^{*} 为 ++ 和 +++ 合计的百分率。TNM 分期(I ~ Ⅱ期和 Ⅲ ~ Ⅳ期): $\chi^2 = 5.230, P = 0.022$;T 分期(T₁ ~ T₂ 和 T₃ ~ T₄): $\chi^2 = 6.352, P = 0.012$;远处转移: $\chi^2 = 3.872, P = 0.049$

4. Mn - SOD mRNA 在放疗抗拒鼻咽癌中的表达:阳性表达定位于细胞质,呈黄 - 棕色(图 3、图 4)。Mn - SOD mRNA 中度和强阳性表达率与 T 分期有关联性($\chi^2 = 8.087, P = 0.005$),关联强度为 0.4496。有远处转移与无远处转移中,差异有统计学意义($\chi^2 = 8.783, P = 0.003$,表 4)。

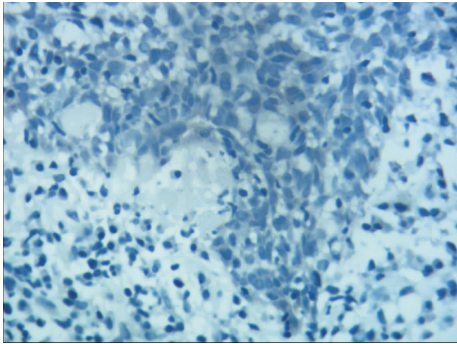


图 3 T₂N₁M₀Ⅱ期低分化鳞癌 Mn - SOD 弱阳性
(苏木精染色, ×400)

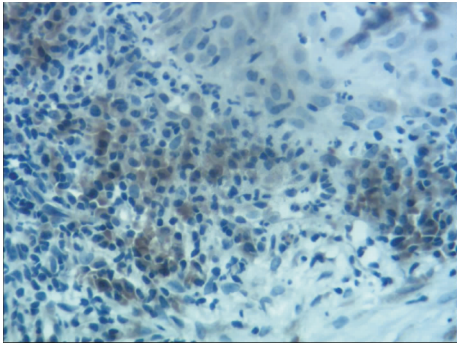


图 4 T₃N₁M₀Ⅲ期低分化鳞癌 Mn - SOD 中度阳性
(苏木精染色, ×400)

表 4 Mn - SOD 与放疗抗拒鼻咽癌临床病理参数的关系

病理参数	Mn - SOD mRNA				
	n	-	+	++和+++	百分率(%) [*]
TNM 分期					
I ~ Ⅱ期	11	1	7	3	27.27
Ⅲ ~ Ⅳ期	29	4	12	13	44.83
T 分期					
T ₁ ~ T ₂	21	4	13	4	19.05
T ₃ ~ T ₄	19	1	6	12	63.16
远处转移					
有	11	0	2	9	81.82
无	29	5	17	7	24.14

^{*} 为 ++ 和 +++ 合计的百分率。TNM 分期(I ~ Ⅱ期和 Ⅲ ~ Ⅳ期): $\chi^2 = 0.423, P = 0.515$ 。T 分期(T₁ ~ T₂ 和 T₃ ~ T₄): $\chi^2 = 8.087, P = 0.005$;远处转移: $\chi^2 = 8.783, P = 0.003$

讨 论

GRP78 也称免疫球蛋白重链结合蛋白(the immunoglobulin heavy chain binding protein, BiP),参与蛋白质合成时新生肽链的折叠,行使分子伴侣的功能,内质网腔中未折叠和错误折叠蛋白质的积聚可诱导其表达,从而协助蛋白质的正确折叠和装配。除了辅助蛋白质正确折叠,GRP78 在蛋白质合成的多个

环节发挥作用。GRP78 表达增高有助于肿瘤细胞逃避免疫监视,提高肿瘤细胞抗凋亡和耐受各种治疗的能力。GRP78 亦可做为某些肿瘤细胞膜的受体,参与肿瘤的发生、增殖和转移等相关信号通路。GRP78 的启动子区包含一个增强子,能被肿瘤微环境(如低氧、缺氧、酸中毒等)的改变而诱导,靶向作用于肿瘤的转录过程。缺氧区的肿瘤细胞 DNA 损伤位点不固定,致使肿瘤细胞对放疗具有抵抗性。在缺氧的条件下,肿瘤细胞被选择,一些发生凋亡,那些适应应激的向更恶性的方向发展并发生转移。研究发现,放射线辐射及重金属复合物形式等肿瘤治疗手段可诱导 GRP78 的表达,GRP78 对肿瘤患者预后的预测作用受患者个体差异和组织差异的影响^[7,8]。

自由基可导致螺旋结构的 DNA 发生链断裂,使染色体发生各种畸变。染色体畸变是辐射导致的主要损伤效应之一,Mn-SOD 是体内活性氧自由基有效清除剂,可以降低辐射导致的损伤效应^[9]。Mn-SOD 的活性与表达量的变化可引起某些肿瘤性疾病,主要与其抗氧化作用减弱有关^[10]。放疗过程中,NF- κ B 通路被放疗诱导的活性氧激活,激活的 NF- κ B 可以增加 Mn-SOD 对肿瘤细胞的保护作用^[11]。微生物体内 Mn-SOD 含量间接反映了环境中有毒有害物质的存在及其作用^[12]。研究发现,不同组织中 Mn-SOD 激活阈值不同^[13]。

本实验中,放疗抗拒及放疗敏感鼻咽癌患者中,GRP78 mRNA 中度阳性和强阳性表达率以及 Mn-SOD mRNA 中度阳性和强阳性表达率差异有统计学意义。抑制 GRP78 的表达可能增强对放射线的敏感度,GRP78 参与了放疗抗拒鼻咽癌的发生;对放射线敏感的鼻咽癌细胞中 Mn-SOD 过表达。放疗抗拒鼻咽癌中,GRP78 mRNA 中度阳性和强阳性表达率与 TNM 分期呈正相关,I ~ II 期与 III ~ IV 期中表达率差异有统计学意义($P < 0.05$);GRP78 mRNA 中度阳性和强阳性表达率与 T 分期呈正相关,随着 T 分期的增加表达递增;有远处转移及无远处转移中,GRP78 mRNA 中度阳性和强阳性表达率差异有统计学意义($P < 0.05$)。放疗抗拒鼻咽癌细胞中内质网功能活跃,GRP78 作为内质网应激中的关键蛋白,GRP78 表达增强^[14]。

放疗抗拒鼻咽癌中,TNM 分期 I ~ II 期及 III ~ IV 期中,Mn-SOD mRNA 中度阳性和强阳性表达率差异无统计学意义($P > 0.05$);40 例放疗抗拒的鼻咽

癌患者均有颈淋巴结转移,可能颈淋巴结转移在其中占主导因素。有研究发现,前列腺癌细胞表达 Mn-SOD,参与前列腺放疗抵抗性的产生^[2]。T₃ ~ T₄ 期及 T₁ ~ T₂ 期中,Mn-SOD mRNA 中度阳性和强阳性表达率差异有统计学意义;有远处转移中的表达率高于无远处转移者。鉴于此,放疗抗拒鼻咽癌细胞中线粒体代谢活动增加,Mn-SOD 表达增高。

在放疗抗拒的鼻咽癌患者中,放射线的照射能使 DNA 发生损伤,导致细胞在分子水平发生变化,内质网蛋白质合成能力上调,GRP78 过表达,GRP78 参与了放疗抗拒鼻咽癌的发展;放疗中产生的氧自由基激活了 NF- κ B 通路,同时线粒体功能活跃,线粒体内的 Mn-SOD 过表达及功能活动增加,Mn-SOD 抗氧化能力增强,可有效清除氧自由基,保护肿瘤细胞免受氧化损伤。放疗抗拒鼻咽癌细胞中线粒体的功能活动更活跃,Mn-SOD 的功能受细胞类型的影响,放疗抗拒鼻咽癌细胞 Mn-SOD 激活阈值低。基于此,笔者认为 GRP78、Mn-SOD 参与了放疗抗拒鼻咽癌的发展。

参考文献

- 1 邓康利,王志华,胡志全,等. GRP78 在肿瘤治疗与预后中的作用[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志,2011,3(2):117-119
- 2 Lee E, Nichols P, Groshen S, *et al.* GRP78 as potential predictor for breast cancer response to adjuvant taxane therapy[J]. International Journal of Cancer, 2011, 128(3):726-731
- 3 Kim Y, Lillo AM, Steiniger SC, *et al.* Targeting heat shock proteins on cancer cells: selection, characterization, and cell-penetrating properties of a peptidic GRP78 ligand[J]. Biochemistry, 2006, 45:9434-9444
- 4 孔彦平,张静,肖睿娟,等. AFP 调控的携带 Mn-SOD 基因的腺病毒对肝癌细胞的杀伤作用[J]. 浙江理工大学学报,2011,28(5):804-808
- 5 Zhang C, Zhang M, Wang S, *et al.* Interactions between gut microbiota, host genetics and diet relevant to development of metabolic syndromes in mice[J]. ISME J, 2010, 4(2):232-241
- 6 Cani PD, Amar J, Iglesias MA, *et al.* Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance[J]. Diabetes, 2007, 56(7):1761-1772
- 7 吴雄辉,孙虹. 超氧化物歧化酶与氧化应激相关内耳疾病的研究进展[J]. 现代生物医学进展,2010,15:2982-2985
- 8 孙国贵,胡万宁,王雅棣,等. MnSOD 表达特性与食管癌细胞放射敏感性的关系[J]. 癌变. 畸变. 突变,2012,24(2):100-107
- 9 张佳更,范雪云,金玉兰,等. Mn-SOD 基因多态性与放射人员染色体损伤易感性研究[J]. 工业卫生与职业病,2012,38(2):95-98

(下转第 100 页)

同,造影增强模式有所不同,在鉴别诊断结节良、恶性中起一定的作用。单纯甲状腺恶性结节的超声造影增强模式报道多为不均匀增强、低增强^[11,12]。尚旭等^[13]提出桥本甲状腺炎合并恶性结节超声造影模式表现为弱增强。本组 CLT 合并 62 个甲状腺恶性结节中 82% (51/62) 表现为不均匀增强,84% (52/62) 表现为低增强。与单纯甲状腺恶性结节的超声造影模式几乎一致。恶性结节由于其生物学行为表现为浸润生长及破坏周边组织,正常血供受到破坏,新生血供分化差、分布不均衡或微血管建立不完全,以及结节内部钙化、坏死或纤维化等原因,与周边甲状腺组织相比较表现为缺乏血供,因此超声造影模式表现为不均匀增强及低增强。良性组 46 个实性结节多表现为均匀增强、等或高增强。良性结节可能为被纤维组织分割成结节的实质甲状腺组织,由于大量淋巴细胞浸润,超声图像出现边界清或不清的低回声结节样改变,但组织病理学上与周边甲状腺组织无明显差异。良性结节的生物学行为表现为膨胀性生长,结节的血供受到压迫但没有破坏,因此结节与周边甲状腺组织呈均匀增强、等增强。

本研究结果显示,上述超声影像特征单独用于鉴别诊断结节良恶性的价值并不大,其中价值最大的超声特征是增强均匀度,ROC 曲线下面积为 0.813。而联合上述 7 项特征用于鉴别诊断结节良恶性的价值明显增大,ROC 曲线下面积为 0.944,敏感度为 87.1%,特异性为 84.8%,准确度为 86.1%,为 CLT 合并甲状腺癌手术提供重要依据。本组病例均为外科手术病理证实合并 CLT 的患者,存在选择性偏倚,而且回顾性分析本身存在不足,此外图像分析存在主观性,因此本研究结果的推广应用还需进一步扩大样本研究证实。

(上接第 88 页)

- 10 崔勇,何亚,武谨,等. Mn-SOD 在螺旋神经节区域分布差异与噪声性听力损伤的关系[J]. 中华耳科学杂志,2013,11(1):107-111
- 11 朱斌,杨罗艳,赵晓昆,等. RNA 干扰 RelB 基因对小鼠 RM-1 前列腺癌细胞株放射敏感性的影响及其机制[J]. 中华男科学杂志,2012,18(7):595-599
- 12 邵海刚,候亚文,张莹,等. 温度对大肠埃希菌 Mn-SOD 基因启动子调控条件的优化[J]. 中国微生态学杂志,2012,24(10):886-

参考文献

- 1 魏松锋,高明. 桥本甲状腺炎并发甲状腺乳头状癌 40 例临床分析[J]. 中国实用外科杂志,2006,26(11):862-863
- 2 胡晓松,董世霞. 弥漫型桥本氏甲状腺炎合并结节的良恶性超声诊断探讨[J]. 中国医疗设备,2012,27(6):159-160
- 3 Moon WJ, Jung SL, Lee JH, *et al.* Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation - multicenter retrospective study 1[J]. Radiology, 2008, 247(3):762-770
- 4 王建红,王正滨,房世保,等. 桥本甲状腺炎合并多灶性甲状腺乳头状癌的超声诊断价值[J]. 中华医学超声杂志,2013,10(7):596-598
- 5 杨筱,张波,姜玉新,等. 桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节的超声诊断[J]. 中国医学科学院学报,36(3):261-266
- 6 Anderson L, Middleton WD, Teefey SA, *et al.* Hashimoto thyroiditis: Part 2, sonographic analysis of benign and malignant nodules in patients with diffuse Hashimoto thyroiditis[J]. American Journal of Roentgenology, 2010, 195(1):216-222
- 7 Ohmori N, Miyakawa M, Ohmori K, *et al.* Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis[J]. Internal Medicine (Tokyo, Japan), 2006, 46(9):547-550
- 8 龙官保,张春霞,郑建伟,等. 钙化灶在桥本甲状腺炎合并甲状腺癌诊断中价值研究[J]. 中国实用外科杂志,2013,33(8):698-700
- 9 Kim SS, Lee BJ, Lee JC, *et al.* Coexistence of Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: the influence of lymph node metastasis[J]. Head & Neck, 2011, 33(9):1272-1277
- 10 彭娟,王丹,袁惠. 慢性淋巴细胞性甲状腺炎合并甲状腺恶性肿瘤的超声诊断[J]. 中国临床医学影像杂志,2012,23(2):111-113
- 11 周琦,姜珏,杜晓鹏,等. 超声造影在甲状腺乳头状癌中的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志,2011,27(7):595-597
- 12 Zheng XJ, Zhang YK, Zhao CY, *et al.* Enhancement pattern of thyroid carcinoma with contrast-enhanced ultrasound[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2010, 90(1):42-45
- 13 尚旭,周琦,姜珏,等. 超声造影对桥本甲状腺炎背景下良恶性结节鉴别诊断价值研究[J]. 中华超声影像学杂志,2013,22(3):222-225 (收稿日期:2014-08-25)
(修回日期:2014-09-17)

892

- 13 梁静,裴晶,谢少贤,等. 中国汉族人群 Mn-SOD 基因 V(16)A 多态性与运动能力的关联研究[J]. 北京体育大学学报,2013,36(7):62-66
- 14 Sou SN, Ilieva KM, Polizzi KM. Binding of human BiP to the ER stress transducers IRE1 and PEPK requires ATP[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 420(2):473-478

(收稿日期:2014-07-21)

(修回日期:2014-09-09)