doi:10.11659/jjssx.04E022091

·基础研究·

泛素结合酶 E2T 增强鼻咽癌细胞放疗敏感性的机制研究

张峻峥,谢伟伟,樊 宏 (中南大学湘雅医学院附属海口医院耳鼻咽喉科,海南 海口 570208)

[摘 要] **目的** 探讨泛素结合酶 E2T(UBE2T)对鼻咽癌细胞放疗敏感性的影响及相关分子机制。**方法** 采用 qRT-PCR 检测鼻咽癌细胞 CNE2 及正常鼻咽上皮细胞 NP69 中 UBE2T 的表达水平。将 UBE2T 小干扰 RNA 序列(UBE2T-siRNA)及其阴性对照序列(NC-siRNA)转染至 CNE2 细胞,联合或不联合放射治疗,并分为 Control 组、NC-siRNA 组、UBE2T-siRNA 组、放疗组、NC-siRNA + 放疗组、UBE2T-siRNA + 放疗组。采用 CCK-8 检测各组细胞增殖能力;流式细胞术检测细胞凋亡情况;Western blot 检测 Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白表达水平。**结果** CNE2 细胞中 UBE2T mRNA 表达水平高于 NP69 细胞($P<0.05$);与 Control 组比较,NC-siRNA 组细胞中 UBE2T mRNA 表达水平无明显变化($P>0.05$),UBE2T-siRNA 组细胞中 UBE2T mRNA 表达水平显著降低($P<0.05$)。与 Control 组比较,放疗组、UBE2T-siRNA 组细胞增殖活性均降低,细胞凋亡率均升高($P<0.05$);与放疗组和 UBE2T-siRNA 组比较,UBE2T-siRNA + 放疗组细胞增殖活性降低,细胞凋亡率升高($P<0.05$)。与 Control 组比较,放疗组、UBE2T-siRNA 组细胞中 Wnt3α、β-catenin、c-myc 蛋白表达均降低($P<0.05$);与放疗组和 UBE2T-siRNA 组比较,UBE2T-siRNA + 放疗组细胞中 Wnt3α、β-catenin、c-myc 蛋白表达均降低($P<0.05$)。**结论** UBE2T 通过调控 Wnt/β-catenin 信号通路增强鼻咽癌细胞的放疗敏感性。

[关键词] 泛素结合酶 E2T;鼻咽癌;放疗敏感性;增殖;凋亡;Wnt/β-catenin 信号通路

[中图分类号] R739.6 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-04-22

Mechanism of ubiquitin-conjugating enzyme E2T enhancing radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells

ZHANG Jun-zheng, XIE Wei-wei, FAN Hong (Department of Otolaryngology, Haikou Affiliated Hospital of Central South University Xiangya School of Medicine, Haikou Hainan 570208, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of ubiquitin-conjugating enzyme E2T (UBE2T) on radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells and its related molecular mechanism. **Methods** The expression levels of UBE2T in nasopharyngeal carcinoma cell CNE2 and normal nasopharyngeal epithelial cell NP69 were detected by qRT-PCR. UBE2T small interfering RNA sequence (UBE2T-siRNA) and its negative control sequence (NC-siRNA) were transfected into CNE2 cells with or without radiotherapy and the cells were divided into the Control group, the NC-siRNA group, the UBE2T-siRNA group, the radiotherapy group, the NC-siRNA + radiotherapy group and the UBE2T-siRNA + radiotherapy group. The cell proliferation was detected by CCK-8, the cell apoptosis was detected by flow cytometry, and the expression levels of Wnt/β-catenin signaling pathway related proteins were detected by Western blot. **Results** The expression level of UBE2T mRNA in CNE2 cells was higher than that in NP69 cells ($P<0.05$). Compared with the Control group, the expression level of UBE2T mRNA of cells in the NC-siRNA group had no significant change ($P>0.05$), while the expression level of UBE2T mRNA of cells in the UBE2T-siRNA group was decreased significantly ($P<0.05$). Compared with the Control group, the proliferation activities of cells in the radiotherapy group and the UBE2T-siRNA group were decreased and the cell apoptosis rates were increased ($P<0.05$). Compared with the radiotherapy group and the UBE2T-siRNA group, the cell proliferation activity of cells in the UBE2T-siRNA + radiotherapy group was decreased and the cell apoptosis rate was increased ($P<0.05$). Compared with the Control group, the expression of Wnt3α, β-catenin and c-myc protein of cells in the radiotherapy group and the UBE2T-siRNA group were decreased ($P<0.05$); compared with the radiotherapy group and the UBE2T-siRNA group, the expression of Wnt3α, β-catenin and c-myc protein of cells in the UBE2T-siRNA + radiotherapy group was decreased ($P<0.05$). **Conclusion** UBE2T enhances the radiosensitivity of nasopharyngeal carcinoma cells through regulating Wnt/β-catenin signaling pathway.

Keywords: ubiquitin-conjugating enzyme E2T; nasopharyngeal carcinoma; radiosensitivity; proliferation; apoptosis; Wnt/β-catenin signaling pathway

鼻咽癌是一种发生于鼻咽上皮细胞的高度恶性肿瘤,其在我国南方发病率较高,该疾病在早期进展时伴有淋巴结转移和远处转移现象,但无明显症状,故而超过70%的鼻咽癌患者确诊时已处于晚期,使得治疗难度增加,病死率较高[1-2]。目前,放疗及其相关综合治疗策略的实施使鼻咽癌患者的5年生存率提高至了85%左右,有效延长了患者生存期[3]。但部分患者局

[基金项目] 海南省卫生健康行业科研项目(20A200108)

部复发和远处转移引起的放疗抵抗仍然是鼻咽癌临床治疗的难点[4]。研究鼻咽癌放疗增敏相关的作用机制及靶点,增加鼻咽癌患者放疗敏感性,对于提高鼻咽癌的临床疗效具有重要意义。泛素结合酶 E2T(ubiquitin-conjugating enzyme E2T, UBE2T)是泛素结合酶家族成员之一,属于泛素-蛋白酶系统的关键调节因子[5]。近年来,有研究发现,UBE2T 参与细胞增殖、转移、侵袭及肿瘤放疗抵抗等过程,与肿瘤的发生和发展密切相关[6]。胡威[7]检测发现,UBE2T 蛋白在鼻咽癌组织中表达升高,且其表达水平与鼻咽癌患者恶性特征及不良预后相关,是鼻咽癌预后不良的独立危险因素。郑志刚等[8]研究发现,干扰 UBE2T 表达可促进鼻咽癌细胞增殖、侵袭及转移。但 UBE2T 在鼻咽癌放疗敏感性中的作用及相关信号转导机制尚未见报道。本研究旨在探讨 UBE2T 对鼻咽癌细胞放疗敏感性的影响,并分析相关分子机制,以期为鼻咽癌的临床治疗提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料、试剂与仪器

人鼻咽癌细胞 CNE2 和正常鼻咽上皮细胞 NP69 购自通派(上海)生物科技有限公司。RPMI 1640 培养基购自美国 Hyclone 公司;胎牛血清购自美国 Gibico 公司;逆转录试剂盒、qRT-PCR 试剂盒购自日本 Takara 公司;TRIzol 试剂、Lipofectamine™2000 转染试剂购自美国 Invitrogen 公司;UBE2T 小干扰 RNA 序列(UBE2T-siRNA)及其阴性对照序列(NC-siRNA)购自上海吉玛公司;CCK-8 试剂盒购自北京利维宁生物科技有限公司;RIPA 细胞裂解液、BCA 蛋白定量试剂盒购自上海碧云天生物技术研究所;ECL 试剂盒购自南京川博生物技术有限公司;Annexin V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒购自翌圣生物科技(上海)股份有限公司;兔抗 Wnt3α、β-catenin、c-myc 单克隆抗体,鼠抗甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate behydrogenase, GAPDH)单克隆抗体购自英国 Abcam 公司;辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的山羊抗兔 IgG(H+L)抗体、山羊抗鼠 IgG(H+L)抗体购自美国 KPL 公司。HM-SY96S 酶标分析仪购自山东恒美电子科技有限公司;Herocell 180 二氧化碳细胞培养箱购自上海润度生物科技有限公司;DYCP-32B 型电泳仪购自北京六一生物科技有限公司;ViPlex Fluor 实时荧光定量 PCR 仪购自锘海生物科学仪器(上海)有限公司;M20R 低温高速离心机购自上海迈皋科学仪器有限公司;倒置荧光显微镜购自日本 Olympus 公司;FCM 凝胶成像仪购自美国 Protein Simple 公司。

1.2 方法

1.2.1 细胞培养 人鼻咽癌 CNE2 细胞在 RPMI 1640 培养基中培养,NP69 细胞在 DMEM 培养基中培养,RPMI 1640 培养基和 DMEM 培养基中均添加 10% 胎牛血清、1% 青霉素和链霉素,置于 37 ℃、5% CO_2 的培养箱中传代培养。

1.2.2 细胞分组与转染 取对数生长期的 CNE2 细胞,以每孔 3×10^4/mL 的密度接种于 6 孔板,常规培养,待细胞贴壁后,将细胞分为 Control 组(常规培养)、NC-siRNA 组(转染 NC-siRNA)、UBE2T-siRNA 组(转染 UBE2T-siRNA)、放疗组(采用 6 MV X 射线按照 4 Gy照射剂量照射 5 min)、NC-siRNA + 放疗组(转染 NC-siRNA 后采用 6 MV X 射线按照 4 Gy 照射剂量照射 5 min)、UBE2T-siRNA + 放疗组(转染 UBE2T-siRNA 后采用 6 MV X 射线按照 4 Gy 照射剂量照射 5 min)。转染过程严格按照 Lipofectamine™2000 转染试剂说明书进行,细胞转染 48 h 后,采用 qRT-PCR 检测转染效率。

1.2.3 qRT-PCR 检测细胞中 UBE2T mRNA 表达水平 收集常规培养的 CNE2 细胞、NP69 细胞以及经过转染处理的 CNE2 细胞,采用 TRIzol 法提取细胞内总 RNA,紫外分光光度计检测 RNA 纯度和浓度,根据逆转录试剂盒进行逆转录合成 cDNA,以 cDNA 为模板,根据 qRT-PCR 试剂盒说明书进行扩增。UBE2T 上游引物序列:5'-TTGATTCTGCTGGAAGGATTTG-3',下游引物序列:5'-AGTTGCGATGTTGAGGGAT-3';GAPDH 上游引物序列:5'-CACCCTGTTGCTGTAGCCAAA-3',下游引物序列:5'-CACCCTGTTGCTGTAGCCAAA-3'。反应体系(10 μL 体系):稀释后的 cDNA 模板 1 μL,qRT-PCR试剂 5 μL,上、下游引物各 0.5 μL,ddH_2O 3 μL。反应条件:95 ℃ 60 s,95 ℃ 10 s,60 ℃ 15 s,72 ℃ 40 s,共进行 40 个循环。以 GAPDH 为内参基因,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算目的基因的相对表达量。实验重复 3 次。

1.2.4 CCK-8 检测细胞增殖能力 将各组 CNE2 细胞重悬为 2×10^5/mL 的细胞悬液,按每孔 100 μL 的密度接种于 96 孔板,培养 24 h 后,每孔加入 10 μL CCK-8 溶液,继续孵育 4 h,采用酶标仪检测 450 nm 波长处各孔的吸光度(A)值。实验过程中每组设置 3 个平行孔,实验重复 3 次。

1.2.5 流式细胞术检测细胞凋亡情况 收集各组 CNE2 细胞悬液,用 PBS 洗涤 2 次,加入 5 μL Annexin V-FITC 染色液,轻轻混匀后室温避光孵育 15 min,加

入5 μL PI染色液,轻轻混匀后室温避光孵育15 min,于1 h内采用流式细胞仪检测细胞凋亡率。实验重复3次。

1.2.6 Western blot检测Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白的表达 收集各组CNE2细胞悬液,加入RIPA裂解液提取总蛋白,BCA法检测蛋白浓度,以SDS-PAGE进行分离,湿法转移至PVDF膜,5%脱脂奶粉室温封闭2 h,分别加入Wnt3α(1∶1 000)、β-catenin(1∶800)、c-myc(1∶800)、GAPDH(1∶1 000)抗体,4 ℃孵育过夜,洗膜,加入HRP标记的山羊抗兔IgG(H+L)、山羊抗鼠IgG(H+L)二抗(1∶2 000),室温孵育2 h后,采用ECL试剂盒显影,凝胶成像系统扫描。以GAPDH作为内参蛋白,目的蛋白相对表达量用目的蛋白灰度值比内参蛋白灰度值表示。

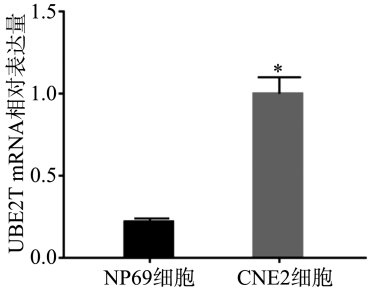
1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用*LSD-t*检验,以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CNE2细胞和NP69细胞中UBE2T表达比较

CNE2细胞中UBE2T mRNA表达水平显著高于NP69细胞($P<0.05$),见图1。



*:与NP69细胞比较,$P<0.05$

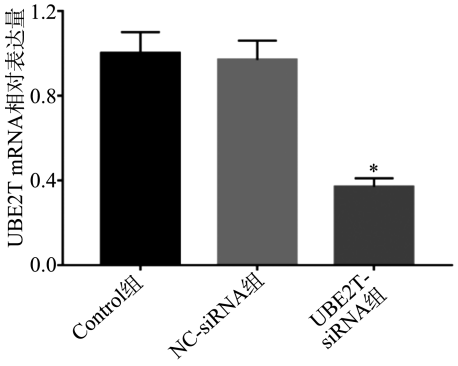
图1 qRT-PCR检测CNE2细胞及NP69细胞中UBE2T表达

2.2 转染UBE2T-siRNA后CNE2细胞中UBE2T的表达

与Control组比较,NC-siRNA组细胞中UBE2T mRNA表达水平无明显变化($P>0.05$),而UBE2T-siRNA组细胞中UBE2T mRNA表达水平显著降低($P<0.05$),见图2。

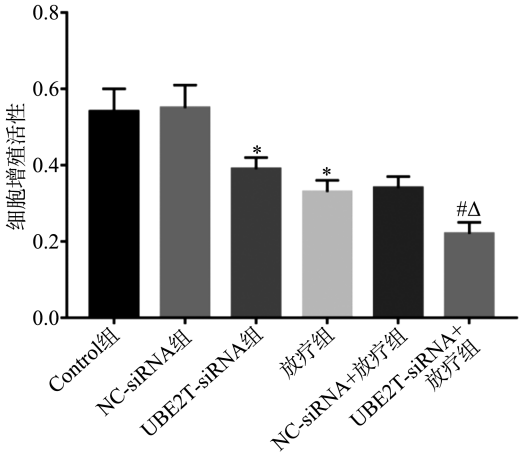
2.3 干扰UBE2T表达及联合放疗对CNE2细胞增殖的影响

与Control组比较,NC-siRNA组细胞增殖活性无明显变化($P>0.05$),放疗组、UBE2T-siRNA组细胞增殖活性均显著降低($P<0.05$);与放疗组比较,NC-siRNA+放疗组细胞增殖活性无明显变化($P>0.05$),UBE2T-siRNA+放疗组细胞增殖活性显著降低($P<0.05$);且UBE2T-siRNA+放疗组细胞增殖活性显著低于UBE2T-siRNA组($P<0.05$),见图3。



*:与Control组比较,$P<0.05$

图2 qRT-PCR检测转染UBE2T-siRNA后CNE2细胞中UBE2T的表达



*:与Control组比较,$P<0.05$;#:与放疗组比较,$P<0.05$;△:与UBE2T-siRNA组比较,$P<0.05$

图3 干扰UBE2T表达及联合放疗对CNE2细胞增殖的影响

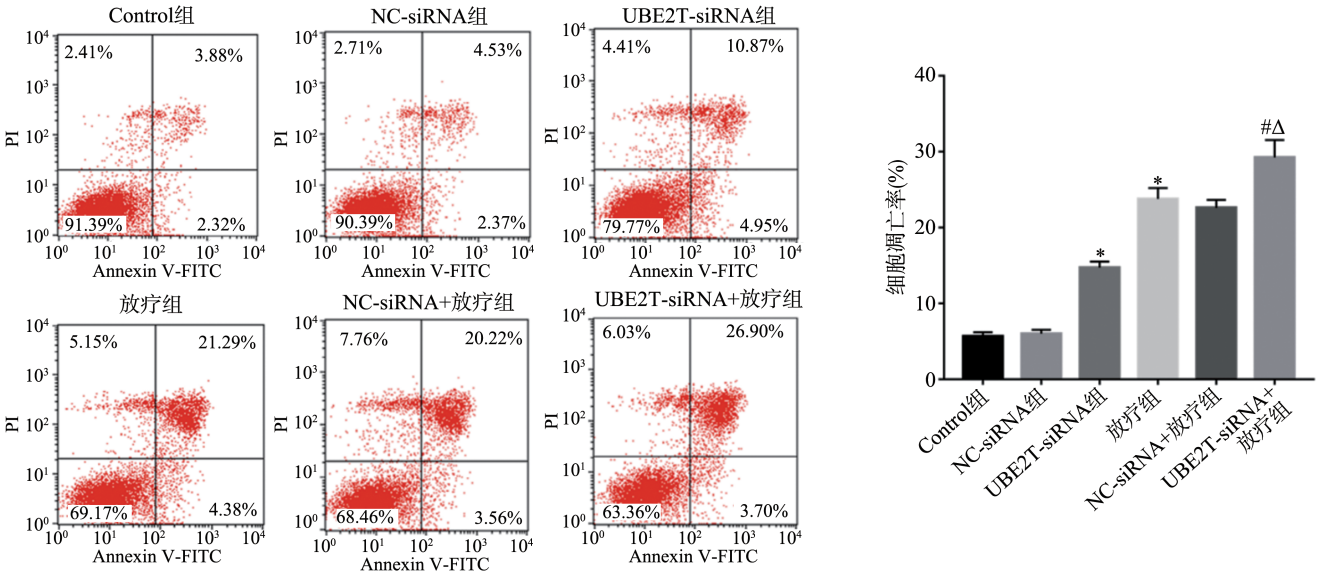
2.4 干扰UBE2T表达及联合放疗对CNE2细胞凋亡的影响

与Control组比较,NC-siRNA组细胞凋亡率无明显变化($P>0.05$),放疗组、UBE2T-siRNA组细胞凋亡率均显著升高($P<0.05$);与放疗组比较,NC-siRNA+放疗组细胞凋亡率无明显变化($P>0.05$),UBE2T-siRNA+放疗组细胞凋亡率显著升高($P<0.05$);且UBE2T-siRNA+放疗组细胞凋亡率显著高于UBE2T-siRNA组($P<0.05$),见图4。

2.5 干扰UBE2T表达及联合放疗对CNE2细胞中Wnt/β-catenin信号通路相关蛋白表达的影响

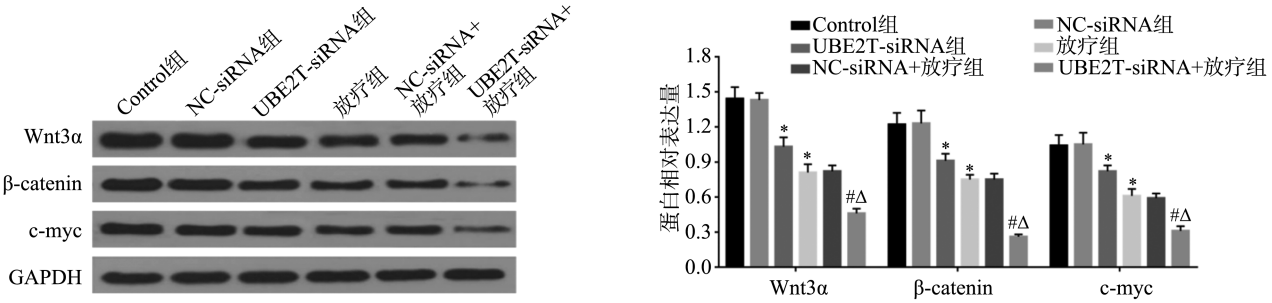
与Control组比较,NC-siRNA组细胞中Wnt3α、β-catenin、c-myc蛋白表达无明显变化($P>0.05$),放疗组、UBE2T-siRNA组细胞中Wnt3α、β-catenin、c-myc

蛋白表达均显著降低($P<0.05$);与放疗组比较,NC-siRNA + 放疗组细胞中 Wnt3α、β-catenin、c-myc 蛋白表达无明显变化($P>0.05$),UBE2T-siRNA + 放疗组细胞中 Wnt3α、β-catenin、c-myc 蛋白表达均显著降低($P<0.05$);且 UBE2T-siRNA + 放疗组细胞中 Wnt3α、β-catenin、c-myc 蛋白表达均显著低于 UBE2T-siRNA 组($P<0.05$),见图 5。



*:与 Control 组比较,$P<0.05$;#:与放疗组比较,$P<0.05$;△:与 UBE2T-siRNA 组比较,$P<0.05$

图 4　干扰 UBE2T 表达及联合放疗对 CNE2 细胞凋亡的影响



*:与 Control 组比较,$P<0.05$;#:与放疗组比较,$P<0.05$;△:与 UBE2T-siRNA 组比较,$P<0.05$

图 5　干扰 UBE2T 表达及联合放疗对 CNE2 细胞中 Wnt/β-catenin 信号通路相关蛋白表达的影响

3　讨论

UBE2T 最早是在范可尼贫血 DNA 修复损伤过程的相关研究中被发现,定位于染色体 1q32.1 上,具有一个大小为 16 ~ 18 kDa 特征性的保守结构域 - 泛素结合结构域。UBE2T 不仅在细胞增殖过程中起重要作用,在 FANCD2 单泛素化和基因组完整性方面也发挥关键作用[9]。还有研究发现,UBE2T 在多种肿瘤组织中高表达并可促进肿瘤进程,提示 UBE2T 在恶性肿瘤表型中有一定作用,是一种重要的癌基因[10]。Hao 等[11]发现,UBE2T 在肾细胞癌组织中表达显著上调,且与肿瘤病理分期晚、分级高及预后不良呈显著相关性,敲除 UBE2T 基因可通过调节 PI3K/Akt 信号通路抑制肾细胞癌细胞增殖。Liu 等[12]的研究显示,UBE2T 在胆管癌组织和细胞系中表达上调,并参与胆管癌恶性进展,UBE2T 可能通过调控 mTOR 途径的活性影响胆管癌细胞增殖、迁移、侵袭和上皮间质转化。本研究结果显示,鼻咽癌 CNE2 细胞中 UBE2T 表达水平显著高于正常鼻咽上皮 NP69 细胞,干扰 UBE2T 表达可降低 CNE2 细胞增殖活性,提高细胞凋亡率,提示 UBE2T 高表达可能是鼻咽癌发生发展的主要因素,其在鼻咽癌中发挥促癌作用。

放疗及以其为主的综合治疗是鼻咽癌等头颈部肿瘤目前公认的有效治疗措施。近年来,随着放疗技术的不断发展与进步,鼻咽癌的放疗效果不断提高,但由于肿瘤遗传特性改变、恶性肿瘤组织对放疗的敏感性差异等因素,放疗过程中肿瘤逐渐适应相应理化环境的改变,产生放疗抵抗效应,导致肿瘤局部复发或转移,进而影响放疗效果[13]。因此,寻找放疗敏感性相关生物标志物以提高放疗敏感性对改善肿瘤放疗效果

至关重要。Sun 等[14]研究发现,UBE2T 调节的 H2AX 单基因通过诱导 CHK1 激活促进肝细胞性肝癌的放疗抗性。Shen 等[15]的研究显示,下调 UBE2T 联合放疗在体内外均能明显抑制骨肉瘤细胞的克隆形成和迁移,并促进骨肉瘤细胞的凋亡,提示 UBE2T 下调可提高骨肉瘤的放疗敏感性。本研究结果显示,干扰 UBE2T 表达联合放疗可显著降低 CNE2 细胞增殖活性,提高细胞凋亡率。提示 UBE2T 参与鼻咽癌放疗抵抗的形成,并提高鼻咽癌细胞的放疗抗性。

Wnt/β-catenin 信号通路是肿瘤细胞增殖、转移、凋亡的关键通路。β-catenin 是一种多功能细胞骨架蛋白,亦是 Wnt 信号转导通路中的关键信号分子,当 Wnt/β-catenin 信号转导通路被激活时,Wnt 分泌蛋白穿过细胞膜与相应受体结合,经过多次生物信号传递过程抑制 β-catenin 的磷酸化降解,使 β-catenin 大量累积并进一步转位至细胞核内,与 T 细胞因子/淋巴增强因子形成转录复合物,启动下游 c-myc 等靶基因转录,从而调控肿瘤细胞增殖和转移过程[16-17]。异常激活的 Wnt/β-catenin 信号通路可能是鼻咽癌发生发展的重要机制之一[18]。UBE2T 可通过调控 Wnt/β-catenin信号通路影响肿瘤细胞增殖和转移[19]。为了明确 UBE2T 与 Wnt/β-catenin 信号通路在鼻咽癌中的关系,本研究检测了 Wnt/β-catenin 信号通路主要相关蛋白的变化,结果显示,干扰 UBE2T 表达显著下调 Wnt3α、β-catenin、c-myc蛋白表达,提示 UBE2T 通过激活 Wnt/β-catenin 信号通路影响鼻咽癌细胞的增殖和凋亡。有研究报道,Wnt/β-catenin 信号通路基因多态性与鼻咽癌放疗效果和毒性具有相关性[20]。本研究进一步探究干扰 UBE2T 联合放疗对鼻咽癌细胞中 Wnt/β-catenin 信号通路蛋白表达的影响,结果显示,UBE2T-siRNA + 放疗组细胞中 Wnt3α、β-catenin、c-myc蛋白表达均显著低于放疗组和 UBE2T-siRNA 组,表明干扰 UBE2T 表达可能通过抑制 Wnt/β-catenin 信号通路活性从而增强鼻咽癌细胞的放疗敏感性。

综上所述,UBE2T 在鼻咽癌细胞中高表达,干扰 UBE2T 表达可抑制鼻咽癌细胞增殖,诱导细胞凋亡,并增强鼻咽癌细胞的放疗敏感性,其作用机制与调控 Wnt/β-catenin 信号通路活性相关。因此,靶向抑制 UBE2T 有望提高鼻咽癌患者对放疗的敏感性,改善鼻咽癌患者的临床疗效和预后。

[参考文献]

[1] Chen YP, Chan ATC, Le QT, et al. Nasopharyngeal carcinoma[J]. Lancet,2019,394(10192):64 - 80. doi:10.1016/S0140 - 6736(19)30956 - 0.

[2] Lee HM,Okuda KS,González FE,et al. Current perspectives on nasopharyngeal carcinoma[J]. Adv Exp Med Biol,2019,1164:11 - 34. doi:10.1007/978 - 3 - 030 - 22254 - 3_2.

[3] Dai Y, Zhang Y, Yang M, et al. Radiosensitivity-related genes and clinical characteristics of nasopharyngeal carcinoma[J]. Biomed Res Int,2020,2020:1705867. doi:10.1155/2020/1705867.

[4] Zhan Y, Fan S. Multiple mechanisms involving in radioresistance of nasopharyngeal carcinoma[J]. J Cancer,2020,11(14):4193 - 4204. doi:10.7150/jca.39354.

[5] Lewis TW, Barthelemy JR, Virts EL, et al. Deficiency of the Fanconi anemia E2 ubiqitin conjugase UBE2T only partially abrogates Alu-mediated recombination in a new model of homology dependent recombination[J]. Nucleic Acids Res,2019,47(7):3503 - 3520. doi:10.1093/nar/gkz026.

[6] Yin H,Wang X,Zhang X,et al. UBE2T promotes radiation resistance in non-small cell lung cancer via inducing epithelial-mesenchymal transition and the ubiquitination-mediated FOXO1 degradation[J]. Cancer Lett,2020,494:121 - 131. doi:10.1016/j.canlet.2020.06.005.

[7] 胡 威. 泛素结合酶 UBE2T 在鼻咽癌发生发展中的作用及其机制探讨[D]. 广州:南方医科大学,2016.

[8] 郑志刚,华清泉,陈 锋. UBE2T 基因表达对鼻咽癌细胞增殖、迁移及侵袭能力的影响[J]. 实用癌症杂志,2019,34(10):1579 - 1582.

[9] Cornwell MJ,Thomson GJ,Coates J,et al. Small-molecule inhibition of UBE2T/FANCL-mediated ubiquitylation in the Fanconi anemia pathway[J]. ACS Chem Biol,2019,14(10):2148 - 2154. doi:10.1021/acschembio.9b00570.

[10] Zou R,Xu H,Li F,et al. Increased expression of UBE2T predicting poor survival of epithelial ovarian cancer:based on comprehensive analysis of UBE2s,clinical samples,and the GEO database[J]. DNA Cell Biol,2021,40(1):36 - 60. doi:10.1089/dna.2020.5823.

[11] Hao P,Kang B,Li Y,et al. UBE2T promotes proliferation and regulates PI3K/Akt signaling in renal cell carcinoma[J]. Mol Med Rep,2019,20(2):1212 - 1220. doi:10.3892/mmr.2019.10322.

[12] Liu F,Zhu C,Gao P,et al. Ubiquitin-conjugating enzyme E2T regulates cell proliferation and migration in cholangiocarcinoma[J]. Anticancer Drugs,2020,31(8):836 - 846. doi:10.1097/CAD.00000000 00000955.

[13] Leong YH,Soon YY,Lee KM,et al. Long-term outcomes after reirradiation in nasopharyngeal carcinoma with intensity-modulated radiotherapy:a meta-analysis[J]. Head Neck,2018,40(3):622 - 631. doi:10.1002/hed.24993.

[14] Sun J,Zhu Z,Li W,et al. UBE2T-regulated H2AX monoubiquitination induces hepatocellular carcinoma radioresistance by facilitating CHK1 activation[J]. J Exp Clin Cancer Res,2020,39(1):222. doi:10.1186/s13046 - 020 - 01734 - 4.

[15] Shen L,Zhao K,Li H,et al. Downregulation of UBE2T can enhance the radiosensitivity of osteosarcoma in vitro and in vivo[J]. Epigenomics,2019,11(11):1283 - 1305. doi:10.2217/epi - 2019 - 0125.

[16] Wang Q,Zhou Y,Rychahou P,et al. Deptor is a novel target of Wnt/β-catenin/c-Myc and contributes to colorectal cancer cell growth[J]. Cancer Res,2018,78(12):3163 - 3175. doi:10.1158/0008 - 5472.CAN - 17 - 3107.

doi:10.11659/jjssx.06E022049

·基础研究·

右心室乳头肌的解剖学特征及临床意义

王思雨,李 京,韩佳琪,陈红丽,袁新壹,彭 爽,刘 雯,刘晓嵩 (济宁医学院基础医学院,山东 济宁 272067)

[摘 要] **目的** 观察右心室乳头肌(PM)的解剖学变异,为右房室瓣疾病的影像学诊断、外科治疗等提供参考依据。**方法** 对50例结构完整的成人心标本行右心室解剖,观察PM的形态、数量等变异情况。**结果** PM的顶部变异可呈二分型或三分型,即PM的上端分别形成2个头或3个头,并与相应的腱索连接,本研究50例标本中呈二分型27例,呈三分型5例。PM的根部变异主要体现在根部由2条或3条肌束组成,本研究50例标本中14例具有2个根,1例具有3个根。前乳头肌的数量为1个45例,2个5例,其长度为(14.55±5.02)mm;后乳头肌的数量为1个25例,2个20例,3个5例,长度为(10.21±4.45)mm;隔侧乳头肌的数量为1个17例,2个4例,缺如29例,长度为(5.68±2.50)mm。**结论** 掌握PM的数量、形态等变异有助于医者深入理解右房室瓣的空间构筑,在影像学诊断和外科干预时可减少误诊,提高手术成功率。

[关键词] 右心室;乳头肌;形态;变异;解剖学

[中图分类号] R322.1 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-06-16

Anatomic features and clinical significance of the papillary muscles of the right ventricle

WANG Si-yu, LI Jing, HAN Jia-qi, CHEN Hong-li, YUAN Xin-yi, PENG Shuang, LIU Wen, LIU Xiao-song (Academy of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong 272067, China)

Abstract: Objective To investigate the anatomic variations of the papillary muscles (PM) of the right ventricle, and to provide reference for imaging diagnosis and surgical treatment of right atrioventricular valve disease. **Methods** A total of 50 intact adult human hearts were dissected and the variations such as morphology and quantity of the PM in the right ventricles were observed. **Results** The variation of the top of PM can be bifid or trifid, namely, the upper end of PM formed 2 or 3 heads respectively and was connected with the corresponding chordae tendineae. In this study, the top of PM was bifid in 27 cases and trifid in 5 cases. The root variation of PM was mainly manifested in the root consisting of 2 or 3 muscle bundles. In this study, the PM had 2 roots in 14 cases and 3 roots in 1 case among the 50 specimens. The number of the anterior papillary muscle was 1 in 45 cases and 2 in 5 cases, and their length was (14.55±5.02) mm. The number of posterior papillary muscle was 1 in 25 cases, 2 in 20 cases and 3 in 5 cases, and their length was (10.21±4.45) mm. The number of septal papillary muscle was 1 in 17 cases, 2 in 4 cases and absent in 29 cases, and their length was (5.68±2.50) mm. **Conclusion** Mastering the number and morphology of PM can help doctors to deeply understand the spatial structures of the right atrioventricular valve, which can reduce misdiagnosis and improve the success rate of surgery in imaging diagnosis and surgical intervention.

Keywords: right ventricle; papillary muscles; morphology; variation; anatomy

三尖瓣复合体主要由前、后及隔侧乳头肌(papillary muscles,PM)通过腱索与瓣膜相连接,其功能与PM的形态、数量以及连接腱索的情况密切相关。当PM数量较多时,由于每个PM均连接相应的腱索,若该PM发生缺血,便会导致部分腱索功能障碍,影响瓣膜开启或关闭[1]。在每个心动周期中,PM的收缩早于右心室,这是为了更快地连接瓣膜并减少反流,否则容易引起PM功能紊乱;有些PM会形成复合体,减缓血流速度,造成肺动脉血栓[2]。Aktas等[3]通过尸检的

[基金项目] 济宁医学院2022年大学生创新训练计划项目(cx2022150z)

[通信作者] 李 京,E-mail:lijing800912@126.com

[17] Li L, Liang Y, Zhang D, et al. The 308-nm excimer laser stimulates melanogenesis via the Wnt/β-catenin signaling pathway in B16 cells [J]. J Dermatolog Treat, 2019, 30(8): 826-830. doi: 10.1080/09546634.2019.1572861.

[18] Zeng W. Bisphenol A triggers the malignancy of nasopharyngeal carcinoma cells via activation of Wnt/β-catenin pathway [J]. Toxicol In Vitro, 2020, 66: 104881. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104881.

[19] Ho NPY, Leung CON, Wong TL, et al. The interplay of UBE2T and Mule in regulating Wnt/β-catenin activation to promote hepatocellular carcinoma progression [J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 148. doi: 10.1038/s41419-021-03403-6.

[20] Yu J, Huang Y, Liu L, et al. Genetic polymorphisms of Wnt/β-catenin pathway genes are associated with the efficacy and toxicities of radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma [J]. Oncotarget, 2016, 7(50): 82528-82537. doi: 10.18632/oncotarget.12754.

(编辑:龙小芬)