



口腔颌面-头颈部 肿瘤生物学

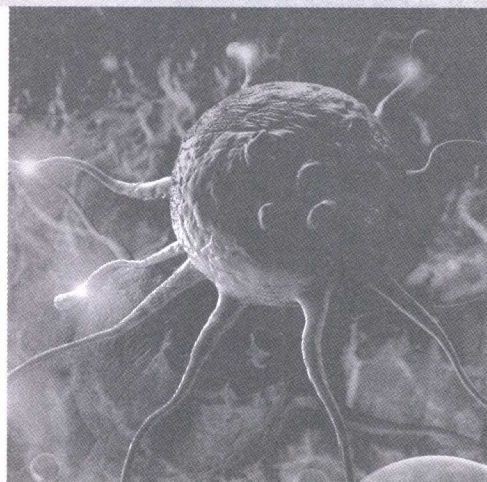
KOU QIANG HE MIAN TOU JING BU
ZHONG LIU SHENG WU XUE

主 编 陈万涛



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

国家科学技术学术著作出版基金项目



口腔颌面-头颈部 肿瘤生物学

主 编 陈万涛



上海交通大学出版社
SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY PRESS

内容提要

本书以口腔颌面-头颈部肿瘤为对象,阐述其生物学基础及其与临床肿瘤的关系。全书共分 33 章,分别讨论了口腔颌面-头颈部肿瘤的病因及流行病学、细胞生物学、分子遗传学、表观遗传学、动物模型、口腔黏膜癌前病变、口腔癌、唾液腺恶性肿瘤、口咽癌、鼻咽癌、喉癌、甲状腺癌等。本书适合高等医学院校口腔专业师生、从事口腔颌面-头颈部肿瘤工作的临床医师和科研工作者阅读参考。

图书在版编目(CIP)数据

口腔颌面-头颈部肿瘤生物学/陈万涛主编. —上海:上海交通大学出版社,2015
ISBN 978-7-313-10472-4

I. ①口… II. ①陈… III. ①口腔颌面部疾病-肿瘤学-生物学
②头颈部肿瘤-肿瘤学-生物学 IV. ①R739.8②R739.91

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 094512 号

口腔颌面-头颈部肿瘤生物学

主 编: 陈万涛	地 址: 上海市番禺路 951 号
出版发行: 上海交通大学出版社	电 话: 021-64071208
邮政编码: 200030	
出 版 人: 韩建民	
印 制: 上海锦佳印刷有限公司	经 销: 全国新华书店
开 本: 890 mm×1 240 mm 1/16	印 张: 28
字 数: 884 千字	
版 次: 2015 年 5 月第 1 版	印 次: 2015 年 5 月第 1 次印刷
书 号: ISBN 978-7-313-10472-4/R	
定 价: 180.00 元	

版权所有 侵权必究
告读者: 如发现本书有印装质量问题请与印刷厂质量科联系
联系电话: 021-56401314

编委会名单

主 编 陈万涛 教 授 博士生导师

主编助理 徐 骏 副教授

编写委员会委员(按姓氏笔画排序)

毛 力	教授	博士生导师	美国马里兰大学牙学院
冯 炎	教授	博士生导师	复旦大学附属肿瘤医院
孙沫逸	教授	博士生导师	中国人民解放军第四军医大学口腔医学院
李 江	教授	博士生导师	上海交通大学口腔医学院
李龙江	教授	博士生导师	四川大学口腔医学院
张 萍	教授	博士生导师	上海交通大学口腔医学院
张志愿	教授	博士生导师	上海交通大学口腔医学院
张陈平	教授	博士生导师	上海交通大学口腔医学院
陈万涛	教授	博士生导师	上海交通大学口腔医学院
陈福祥	教授	博士生导师	上海交通大学医学院附属第九人民医院
尚政军	教授	博士生导师	武汉大学口腔医学院
赵怡芳	教授	博士生导师	武汉大学口腔医学院
俞光岩	教授	博士生导师	北京大学口腔医学院
陶泽璋	教授	博士生导师	武汉大学人民医院
黄洪章	教授	博士生导师	中山大学口腔医学院
董 频	教授	博士生导师	上海交通大学附属第一人民医院
嵇庆海	教授	博士生导师	复旦大学附属肿瘤医院
曾木圣	教授	博士生导师	中山大学附属肿瘤防治中心

编写助理(按姓氏笔画排序)

申志远 李彬彬 刘京苏 张 壮 张 凌

沈 斌 贾 俊 董 灵 潘 剑



迄今为止,癌瘤仍然是目前对人类健康有极大威胁的疾病之一。根据文献记载,在公元前 2600 年即有“cancer”一词出现,据称比医学(medicine)一词还要早 2 000 余年。2011 年 3 月,《Science》杂志发表了“美国癌症研究 40 年”的文章指出:从 1971 年美国将癌症研究作为国家战略实施的 40 年以来,不但未能达到预先设计消灭癌瘤的目的,其发病率反而逐年上升。当然,在大量投资及科技迅速发展的大好形势下,也取得了不少成绩。发病率虽然仍在升高,但病死率却有所下降,生存时间有所延长,生存质量也有所改善。这一事实告诉我们:抗癌之路过去漫长,今后仍很崎岖,任重而道远。

要想攻克癌症,对其发病的生物学机制研究不可缺少。被誉为生命科学第一次革命的分子生物学,和第二次革命的基因组学正是当前和以后一段时期内基础研究的核心内容和重要使命。有鉴于此,以陈万涛教授为主编的《口腔颌面-头颈部肿瘤生物学》一书的出版,应当说是正逢其时。

本书共 33 章 100 余万字。从内容来看,序者感到有以下 4 个方面特色:

第一,论述全面。全书 33 章中既有理论论述,又有基本技术介绍;既有实验内容,也有对临床生物学的表述。基本涵盖了目前口腔颌面-头颈部肿瘤生物学研究的内容。

第二,内涵先进。既有以分子生物学为主的章节,又有分子生物学的基础——细胞生物学的丰实内容;既有基因组学的资料,还有信号转导通路(网络)等热门研究。这些将对目前认为癌瘤是基因群网络系统(分子网络)疾病的理论给予有力支撑;而这些也都是目前癌瘤病因与发病机制研究中先进的理念和技术。

第三,中外并举。本书除引用国外文献资料外,更多的是编者们在多年基础研究中对自己经验的总结,特别是口腔肿瘤生物学实验室近 30 年的基础研究内容和经验。因为论证叙述较为充分,因此也是保证本书质量的坚实支撑。

最后,结合临床。本书是一本以应用基础研究为主的参考书,然而我们也可以见到一些与临床有关疾病的章节,并结合生物学的观点予以阐述。至于有关放射线抵抗、化疗耐药,以及个体化靶向治疗等内容则与临床更为密切。因而本书不但适用于基础研究人员,对于临床医师也大有裨益。还可为“转化医学”研究提供借鉴。

总之,本书是一本高质量、以基础为主结合临床的参考书,可供口腔颌面外科、口腔内(黏膜)科、头颈外科、耳鼻咽喉科,以及有关肿瘤基础研究者、临床医师,研究生们参考之用。

如果说本书有什么遗憾的话,序者认为似尚缺乏有关蛋白组学、代谢组学以及系统生物学等方面的专章论述,望能于再版时进一步充实。

陈万涛教授是上海市口腔医学研究所所长,上海市口腔医学重点实验室执行主任,口腔颌面-头颈部肿瘤生物学实验室主任,新世纪百千万人才工程国家级人选。多年从事口腔颌面-头颈部肿瘤应用基础研究,曾数次获得国家自然科学基金重点项目、重大研究计划及面上项目,成果累累,在国内外也享有一定声誉。更值得说明的是,参加本书编写的也大多是有关方面颇有造诣的专家和学者。

还应指出的是,本书的出版还受到国家科学技术著作出版基金委等项目的资助。欣喜之余,是以为序。



于上海交通大学 口腔医学院
第九人民医院
2013年12月

王存玉序

Foreword



非常荣幸受陈万涛教授的邀请,为他主编的《口腔颌面-头颈部肿瘤生物学》做推销员。邱蔚六老师是我最敬重的口腔医学大家,他对此书已有非常全面的评价,我是晚辈在这里谈不上作序,只是讲几点我自己的内心感受。

我认识陈万涛十多年,一直非常欣赏他为人厚道、踏实和勤奋的学风。在当今中国肿瘤发病率升高的今天,更希望看到这样的专著问世,引起世人的重视。中国的口腔医学有别于西方国家的牙医学,很重要的一点是我们的口腔颌面外科专业优势。而这方面上海交通大学附属第九人民医院口腔颌面外科的临床手术更是独树一帜,处于国际先进水平。在口腔颌面部肿瘤手术治疗方面,我已看到多本专著出版,所以,我非常欣喜地看到第一本系统、且深入探讨口腔颌面-头颈部肿瘤发病机制的专著问世,全书作者锲而不舍的精神实是可敬可贺。

人体不同器官的肿瘤有许多共性,比如,p53的突变和DNA甲基化。但是,口腔颌面-头颈部肿瘤有它发病的特点和病因,以鳞癌居多。纵观全书,重点突出、条理清晰,在探讨口腔颌面-头颈部肿瘤发病机制的同时,又有机地与临床相结合。另外,全书还比较有针对性地介绍了肿瘤相关的分子生物学、细胞生物学和表观遗传学等前沿知识。因此,该书不仅值得向从事肿瘤研究的同仁推荐,对从事口腔基础研究的学者也大有裨益。

纵观全书,美中不足的是,书中引用的许多研究发现是由国外学者完成的,这或许是苛求吧!科学没有国界,研究成果应该全球共享。衷心祝愿该书的出版能够推动祖国的口腔颌面-头颈部肿瘤研究,希望下一个十年我们的口腔颌面-头颈部肿瘤研究与临床手术水平一样,能够走在世界的最前列,为控制和征服肿瘤作出巨大贡献。

美国加州大学洛杉矶(UCLA)

2013年11月25日



在我国,口腔颌面-头颈部肿瘤临床诊断和治疗水平通过半个多世纪的探索和实践,已取得了举世瞩目的成绩,一些肿瘤的手术治疗技术和效果达到了国际前沿水平,几乎每年都有多部临床诊断和治疗领域的专著面世。相比之下,作为推动个体化和靶向治疗的源头动力和理论基础的——口腔颌面-头颈部肿瘤生物学研究,却少有领先国际的研究成果报道,该领域的专著和参考书也鲜有出版。鉴于此,有志于口腔颌面-头颈部肿瘤生物学探索和研究的专家和学者,共同完成了本书的编写工作。

本书主要涵盖两大部分内容:一是基础生物学篇,该篇主要对口腔颌面-头颈部肿瘤相关病因、遗传学,表现遗传学变化、发生和发展相关信号通路和分子、miRNA的作用和机制等进行了阐述;同时,对口腔颌面-头颈部肿瘤相关的干细胞、免疫、细胞永生、血管及淋巴生成等现象和机制进行阐述;还对口腔颌面-头颈部肿瘤研究相关的基因敲除和敲入技术、各类动物模型技术、全基因组测序等技术的应用和进展作了介绍。二是临床生物篇,则是聚焦口腔颌面-头颈部肿瘤诊治相关的基础生物学和转化研究,重点介绍了口腔颌面-头颈部肿瘤生物标志物、生物治疗、化疗耐药性和逆转、辐射生物学和放疗抵抗等研究成果;还介绍了口腔颌面-头颈部肿瘤相关的癌前病变和预防、癌转移和防治;最后介绍了口腔黏膜鳞癌、唾液腺良恶性肿瘤、颌骨肿瘤、黑色素瘤、鼻腔鼻窦癌、鼻咽癌、口咽和喉癌、甲状腺癌等肿瘤的诊治相关生物学基础。

本书编者来自全国12个著名医学院校,涵盖口腔颌面外科、耳鼻咽喉科、头颈外科、放疗科等多个学科。编者都是在基础和临床研究第一线工作的国内外知名专家,也正是这些著名专家不计名利的参与和精心编写,才保证了本书的高质量完成和出版,在此向他们表示衷心的感谢。口腔颌面-头颈部肿瘤生物学是一门日新月异、发展迅速的交叉学科,尽管编者已着力将自己的研究成果融合并参考了国内外大量的专著、文献编写了本书,但限于时间、篇幅和编者水平,书中仍可能存在缺点错误,文中引用他人成果及标注参考文献亦可能存在错漏等问题,敬请广大读者和同仁不吝批评指正,以便再版时修改。

最后,感谢国家自然科学基金重点项目(30330580)和重大研究计划课题(91229103)给予的资助。感谢国家科学技术学术著作出版基金(2010-H-009)和上海市科技专著出版资金的资助。特别感谢邱蔚六院士和王存玉院士给本书做序,序中的教诲和箴言将激励和鞭策编者继续为中国口腔颌面-头颈部肿瘤生物学事业求实创新、耕耘不懈!



上篇 基础生物学

第一章 绪论

- 第一节 口腔颌面-头颈部肿瘤的特点 3
- 第二节 口腔颌面-头颈部肿瘤研究的现状和展望 4

第二章 口腔颌面-头颈部肿瘤的病因及预防

- 第一节 口腔颌面-头颈部肿瘤病因 12
- 第二节 口腔颌面-头颈部肿瘤的预防 15

第三章 口腔颌面-头颈部肿瘤分子遗传学

- 第一节 染色体异常及微卫星不稳定性 19
- 第二节 端粒、端粒酶异常 24
- 第三节 癌基因和抑癌基因 26
- 第四节 DNA 损伤和修复 30
- 第五节 遗传性基因突变 32

第四章 口腔颌面-头颈部肿瘤的表现遗传学

- 第一节 DNA 甲基化 37
- 第二节 组蛋白甲基化和组蛋白乙酰化 39
- 第三节 基于表现遗传学的诊断和治疗研究 42

第五章 口腔颌面-头颈部肿瘤发生相关的信号分子

- 第一节 细胞增殖和凋亡 45
- 第二节 炎症与应激反应 48

第六章 口腔颌面-头颈部肿瘤干细胞

- 第一节 肿瘤干细胞 53
- 第二节 肿瘤干细胞的分离及鉴定 57
- 第三节 肿瘤干细胞分子调控机制 60
- 第四节 肿瘤干细胞和恶性肿瘤治疗 63



第七章 口腔黏膜细胞永生化

- 第一节 口腔黏膜上皮细胞永生化及其机制 67
- 第二节 永生化细胞系建立的方法及特点 68

第八章 口腔颌面-头颈部肿瘤血管及淋巴管生成

- 第一节 口腔颌面-头颈部肿瘤的血管生成 72
- 第二节 口腔颌面-头颈部肿瘤淋巴管生成 75
- 第三节 肿瘤细胞及肿瘤间质细胞与血管及淋巴管内皮细胞的相互作用 79
- 第四节 肿瘤血管、淋巴管的靶向治疗 81

第九章 口腔颌面-头颈部肿瘤与免疫

- 第一节 口腔颌面-头颈部肿瘤的免疫学基础 87
- 第二节 机体抗肿瘤免疫效应和机制 91
- 第三节 口腔颌面-头颈部肿瘤免疫逃逸 95
- 第四节 免疫缺陷与口腔颌面-头颈部肿瘤 98

第十章 口腔颌面-头颈部肿瘤转移及其信号分子

- 第一节 细胞运动与迁移 104
- 第二节 口腔颌面部肿瘤转移 105

第十一章 口腔颌面部肿瘤动物模型

- 第一节 口腔颌面部肿瘤裸鼠移植瘤模型 110
- 第二节 化学致癌剂诱导的鼠口腔癌模型 114
- 第三节 化学致癌剂诱导的SD大鼠舌鳞癌免疫功能异常模型 ... 120
- 第四节 口腔颌面部肿瘤转移模型 122

第十二章 口腔颌面-头颈部肿瘤转基因动物模型

- 第一节 转基因动物的原理和技术 126
- 第二节 转基因小鼠的制作和鉴定 133
- 第三节 转基因小鼠在口腔颌面-头颈部肿瘤中的应用 135

第十三章 口腔颌面部肿瘤基因敲除动物模型

- 第一节 基因条件敲除技术 142
- 第二节 条件基因敲除鳞状细胞癌动物模型 146

目 录

Contents



第十四章 非编码 RNA 的生物学基础

- 第一节 非编码 RNA 155
- 第二节 微小 RNA 157
- 第三节 长链非编码 RNA 164

第十五章 微小 RNA 与口腔颌面-头颈部鳞癌侵袭转移

- 第一节 恶性肿瘤侵袭转移的生物学基础 172
- 第二节 microRNA 调控肿瘤侵袭转移的机制 175
- 第三节 microRNA 与口腔鳞癌侵袭转移 179

第十六章 microRNA 与口腔癌化、放疗耐受

- 第一节 microRNA 与口腔癌化疗耐药 183
- 第二节 microRNA 与口腔癌放疗抵抗 189

第十七章 新一代基因组测序技术在口腔癌研究中的应用

- 第一节 全基因组关联研究 193
- 第二节 口腔颌面-头颈部肿瘤全基因组测序分析 199

下篇 临床生物学

第十八章 口腔颌面-头颈部肿瘤的生物学标志物

- 第一节 口腔颌面-头颈部肿瘤生物学标志物研究现状 209
- 第二节 口腔颌面-头颈部肿瘤基因表达谱型 213
- 第三节 口腔颌面-头颈部肿瘤相关蛋白表达谱 218

第十九章 口腔颌面-头颈部肿瘤生物学治疗

- 第一节 免疫治疗 224
- 第二节 基因治疗 229
- 第三节 中医中药治疗 238



第二十章 口腔颌面-头颈部肿瘤化疗耐药性和逆转

- 第一节 耐药性和耐药机制 242
- 第二节 药物敏感性检测技术和应用 247
- 第三节 肿瘤化疗耐药性的逆转 249

第二十一章 口腔颌面-头颈部肿瘤的辐射生物学效应研究

- 第一节 概述 255
- 第二节 剂量-分割-时间因素 257
- 第三节 肿瘤干细胞和放疗敏感性 259
- 第四节 提高放射敏感性的生物学机制及应用 260
- 第五节 口腔癌临床生物学特点和放射治疗原则 263
- 第六节 口咽癌临床生物学特点和放射治疗原则 265
- 第七节 鼻咽癌临床生物学特点和放射治疗原则 267
- 第八节 喉癌临床生物学特点和放射治疗原则 268

第二十二章 口腔黏膜癌前病变

- 第一节 非可控性炎症和癌前病变 271
- 第二节 癌前病变恶性转化 273
- 第三节 癌前病变逆转 276
- 第四节 化学预防疗效判定标志物 278

第二十三章 唾液腺腺样囊性癌远处转移特点及干预策略

- 第一节 唾液腺腺样囊性癌远处转移的临床特点 281
- 第二节 腺样囊性癌远处转移的机制 282
- 第三节 腺样囊性癌远处转移的防治 287

第二十四章 唾液腺恶性肿瘤

- 第一节 腺样囊性癌 293
- 第二节 黏液表皮样癌 296
- 第三节 腺泡细胞癌 299
- 第四节 恶性多形性腺瘤 301

第二十五章 唾液腺良性肿瘤

- 第一节 多形性腺瘤 305
- 第二节 沃辛瘤 307

目 录

Contents

**第二十六章 颌骨肿瘤**

第一节	牙源性角化囊性瘤	309
第二节	成釉细胞瘤	311
第三节	颌骨纤维结构不良	319
第四节	颌骨骨肉瘤	321

第二十七章 血管瘤及脉管畸形

第一节	婴幼儿血管瘤	327
第二节	微静脉畸形	331
第三节	静脉畸形	333
第四节	动静脉畸形	335
第五节	淋巴管畸形	336
第六节	与血管瘤及脉管畸形相关的综合征	338

第二十八章 口腔颌面部鳞癌

第一节	口腔黏膜鳞癌	347
第二节	颌骨中心癌	351
第三节	涎腺鳞癌	352
第四节	皮肤基底细胞癌	353

第二十九章 口腔颌面部黑色素瘤

第一节	口腔颌面部皮肤黑色素瘤	357
第二节	口腔黏膜黑色素瘤	363

第三十章 鼻咽癌

第一节	流行病学	366
第二节	病因学及发病机制	367
第三节	鼻咽癌的生物学特性	383
第四节	鼻咽癌生物学标志物	385

第三十一章 鼻腔、上颌窦和耳道癌

第一节	鼻腔恶性肿瘤	391
第二节	上颌窦癌	393
第三节	外耳及中耳癌	395



第三十二章 口咽癌、下咽癌和喉癌

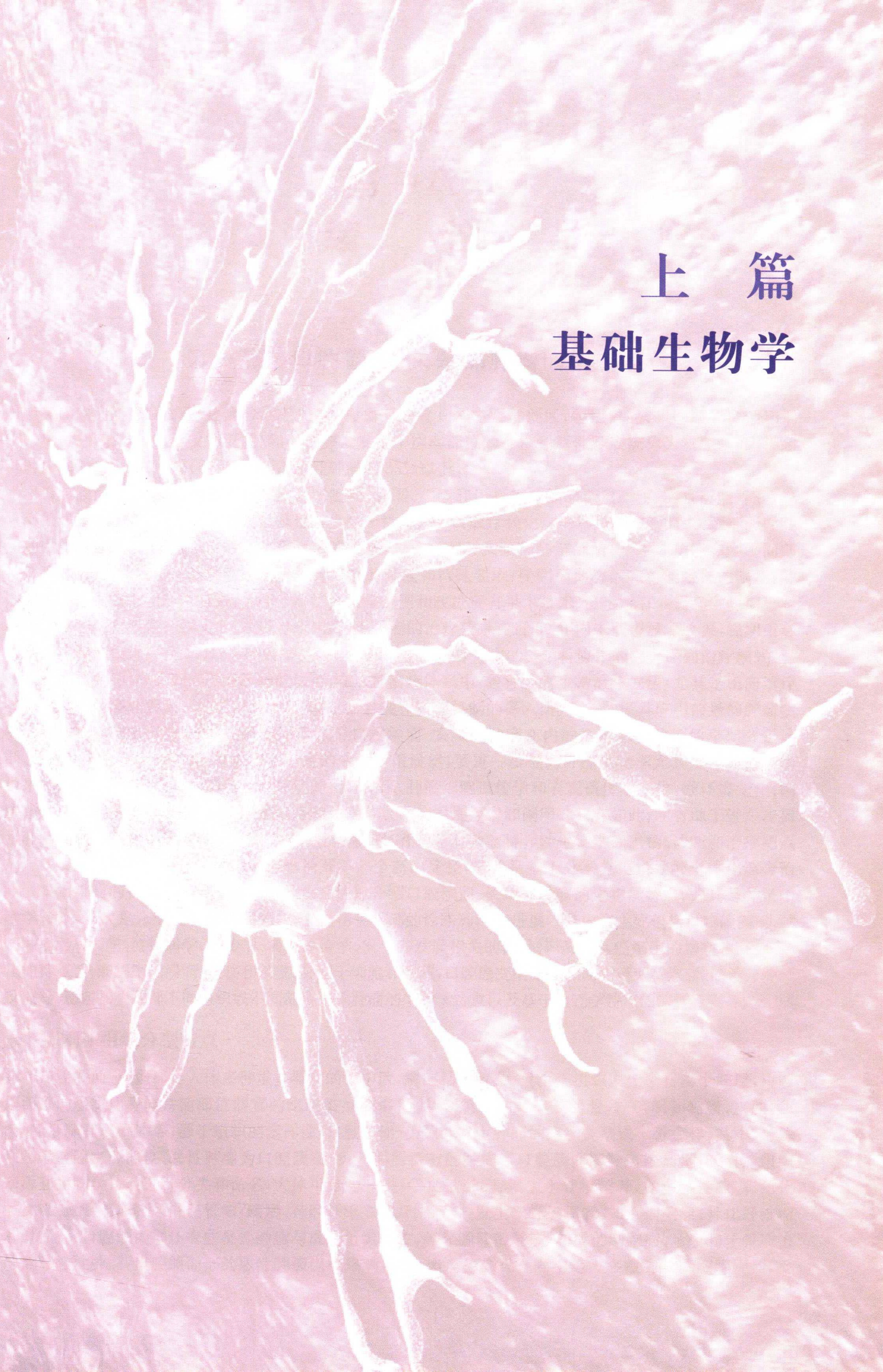
第一节	口咽癌	398
第二节	下咽癌	401
第三节	喉癌	405

第三十三章 甲状腺肿瘤

第一节	甲状腺解剖结构与功能	412
第二节	甲状腺激素性疾病	415
第三节	良性甲状腺肿瘤	416
第四节	甲状腺癌	417

索引	425
----------	-----

上 篇
基础生物学





第一章 绪 论

第一节 口腔颌面-头颈部肿瘤的特点

美国癌症研究联合会《癌症分期手册》将头颈部分成 6 个主要解剖区,包括口腔、咽(鼻咽、口咽和下咽)、喉、鼻旁窦、唾液腺(又称涎腺)和甲状腺。发生于这些部位的良性和恶性肿瘤统称为口腔颌面-头颈部肿瘤;其中鳞状细胞癌(简称鳞癌)占恶性肿瘤的 85%以上。

口腔颌面-头颈部恶性肿瘤不仅会造成咀嚼、吞咽、呼吸和语言等功能的严重障碍,而且影响外观,严重降低患者的生存质量,晚期肿瘤危及患者生命。目前,手术、放疗和化疗仍然是口腔颌面-头颈部恶性肿瘤的主要治疗手段,手术是良性肿瘤主要治疗方法。口腔颌面-头颈部的解剖结构、生理功能和颌面部特殊形态,造成了这一区域肿瘤的治疗具有相当的难度和特殊要求:受到局部解剖和功能维持的制约,肿瘤手术切除的安全缘非常有限,单纯依赖扩大切除范围和改进现有手术技术,已很难有效提高中晚期患者的生存率和生存质量。事实上,在世界范围内,头颈癌的治疗效果在近 30 年内未获得显著改善,晚期患者的 5 年生存率仅维持在 20%~40%。近年来,采用以手术治疗为主的多学科协作的综合序列治疗模式,已逐渐得到口腔颌面-头颈部肿瘤医师的认可,在这种治疗体系中,各种肿瘤生物治疗方法,尤其是靶向治疗技术被越来越多地引入。随着对恶性肿瘤发生、发展和转移机制的深入研究,一些极具应用前景的肿瘤生物学标志物和靶向药物,已经被批准用于包括口腔颌面-头颈部肿瘤在内的全身恶性肿瘤的早期分子诊断、治疗和预后判断等方面,并取得了一定的成效。很显然,要进一步提高肿瘤生物学尤其是靶向治疗的效果,必须依赖于对人体细胞与外界环境的相互作用、肿瘤细胞遗传学和表观遗传学变化、微环境变化、细胞恶性转化相关信号通路、分子调控网络 and 关键节点进行深入探索和阐明。只有如此,才有助于进一步揭示和阐明这一复杂疾病的确切发病因素和分子机制,有利于对肿瘤特异性生物学标志物、诊断和治疗靶点的寻找、验证和应用,为该类肿瘤临床诊治开辟一个新的途径,那就是基于分子分类指导的个体化综合治疗。本书编写的初衷之一就是向读者较为系统地介绍口腔颌面-头颈部肿瘤的生物学特点,尤其是分子生物学特点,其次是介绍近年新出现的、基于生物学基础的诊断和治疗进展。其内容主要包括口腔颌面-头颈部肿瘤的病因学、流行病学、遗传学、表观遗传学、发生和发展相关的信号转导通路,癌细胞的增殖、凋亡和分化的特点,肿瘤细胞的浸润、转移和复发,肿瘤干细胞和耐药,口腔癌变细胞系和动物模型特点、肿瘤治疗免疫反应等,还包括头颈部不同组织或不同部位来源肿瘤的生物学特点以及基于生物学特点的治疗原则等。

一、解剖和组织分型特点

口腔颌面-头颈部是人体多种重要器官的集中区,解剖结构复杂,且由于组织发生来自多个胚层,口腔颌面部的组织比身体其他部位器官的组织类型要多得多,硬组织如牙齿及颌骨,软组织如黏膜、皮肤、肌肉、唾液腺和扁桃体等;源于组织的多样性,口腔颌面-头颈部发生肿瘤的组织类型也十分多样,其中,牙源性和唾液腺来源的良、恶性肿瘤为口腔颌面-头颈部所特有的肿瘤。口腔颌面部肿瘤按其生长部位、组织来源和生物学特性进行分类和命名,大体可分为 3 类:①良性肿瘤:发生于软组织者,如多型性腺瘤、角化囊性瘤、血管瘤/畸形、淋巴管瘤/畸形、神经纤维瘤和纤维瘤等;发生于骨组织者,如巨细胞瘤、骨化纤维瘤和骨瘤等;口腔颌面部还有些良性肿瘤与成牙组织有关,属牙源性的肿瘤,如成釉细胞瘤、牙瘤和牙骨质瘤等。②恶性肿瘤:口腔颌面部的恶性肿瘤以癌最为常见,肉瘤较少见。癌中绝大多数为鳞状细胞癌,其次