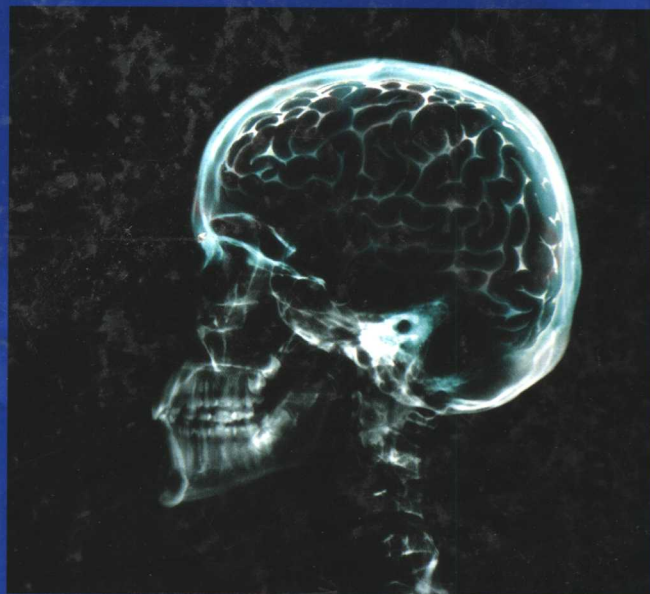


T

头颈部 肿瘤基础 与临床新进展

TOUJINGBU
ZHONGLIU JICHU
YU LINCHUANG XINJINZHAN

葛俊恒 王占龙 主编



人民军医出版社
PEOPLE'S MILITARY MEDICAL PRESS

R739.91

GJH

130161

头颈部肿瘤基础与临床新进展

TOUJINGBU ZHONGLIU JICHU YU LINCHUANG XINJINZHAN

主 编 葛俊恒 王占龙
副主编 赵瑞力 胡俊兰 曹文栋 史 健
编 委 (以姓氏笔画为序)
王 军 王占东 王占龙 王荣国
史 健 刘丽宏 许 茜 李连贺
吴千勋 张 军 张雨温 陈 中
赵 岩 赵宝建 赵瑞力 胡俊兰
曹文栋 葛俊恒 董 耀



人民军医出版社

People's Military Medical Press

北 京

解放军医学图书馆[书]



C0247250

图书在版编目(CIP)数据

头颈部肿瘤基础与临床新进展/葛俊恒,王占龙主编. —北京:人民军医出版社,2005.7
ISBN 7-80194-649-9

I. 头… II. ①葛…②王… III. 头颈部肿瘤—研究 IV. R739.91

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2005)第 032005 号

策划编辑:郭 颖 于 哲 加工编辑:伦踪启 责任审读:周晓洲

出 版 人:齐学进

出版发行:人民军医出版社 经销:新华书店

通信地址:北京市复兴路 22 号甲 3 号 邮编:100842

电话:(010)66882586(发行部) 51927290(总编室)

传真:(010)68222916(发行部) 66882583(办公室)

网址:www.pmmp.com.cn

印刷:三河市春园印刷有限公司 装订:春园装订厂

开本:787mm×1092mm 1/16

印张:17.25 彩页 1 面 字数:413 千字

版次:2005 年 7 月第 1 版 印次:2005 年 7 月第 1 次印刷

印数:0001~3000

定价:49.00 元

版权所有 侵权必究

购买本社图书,凡有缺、倒、脱页者,本社负责调换

电话:(010)66882585 51927252



内 容 提 要

本书介绍了头颈部肿瘤基础研究与临床治疗的新进展、新成果以及头颈部各器官功能的重建技术,体现了这一领域的新理论、新方法、新技术及发展方向。本书作者均为临床经验丰富的专家教授,他们在查阅国内外大量文献的基础上,结合自己的临床经验编写了本书;适合从事肿瘤基础研究和临床工作的人员特别是头颈部肿瘤、耳鼻咽喉、口腔颌面外科的医师及博士、硕士研究生参考。

责任编辑 郭 颖 于 哲 伦 踪 启



头颈部肿瘤学在近几十年获得了长足发展,主要由于外科的进步,外科技术的正规化,特别是修复外科水平的提高,不仅使过去认为不能手术治疗的一些晚期肿瘤的切除成为可能,给这些患者增加了治愈的机会;而且由于大面积手术缺损能够得到修复,从而有可能保留重要器官的固有功能。近年来医学影像、病理新技术、放疗、化疗、生物治疗、介入治疗、光动力、微创、热疗、颅底外科、头颈部美容等新技术、新观念在头颈部肿瘤诊治中的应用使头颈部肿瘤学的发展如虎添翼。值得一提的是,分子生物学与头颈部肿瘤学的融合,使大家的视野更加开阔。这些已经取得的成就,有必要加以总结、推广,以加速改善头颈部肿瘤的治疗效果,提高患者生存质量。

目前国内有不少头颈部肿瘤学专著,但从基础到临床全面介绍本专业新动态的专著不多。河北医科大学第四医院暨河北省肿瘤医院耳鼻咽喉-头颈部肿瘤外科是全国较早系统治疗头颈部肿瘤的医院之一,具有丰富的临床经验,取得了不菲的成绩。他们发挥科内、院内集体力量,参考国内外有关文献,结合他们多年的临床经验,编写出《头颈部肿瘤学基础与临床新进展》一书,他们所表现出的奋发进取的精神,值得称赞。该书有以下几点特点:①介绍全面系统。基础方面系统介绍了流行病学、分子生物学、病理学研究新方法等新进展;临床方面不仅阐述了传统的手术、化疗、放疗等经典的治疗方法,而且还介绍了肿瘤治疗的新观念如热疗、微创、激光、美容等。②手术治疗重点介绍了最具备进展活力的缺损的修复与器官功能的重建,反映了头颈部肿瘤手术治疗的热点与发展方向。③从该书可以看出作者治疗头颈部肿瘤的综合观念与整体观念,符合肿瘤治疗的发展方向。

该书不仅适合头颈部肿瘤、耳鼻咽喉、颌面外科等专业以及研究生、低年资医师阅读,而且对于年资较高的医师,也具有开阔视野的作用。

解放军总医院耳鼻咽喉-头颈外科主任医师、教授 王荣光
于北京

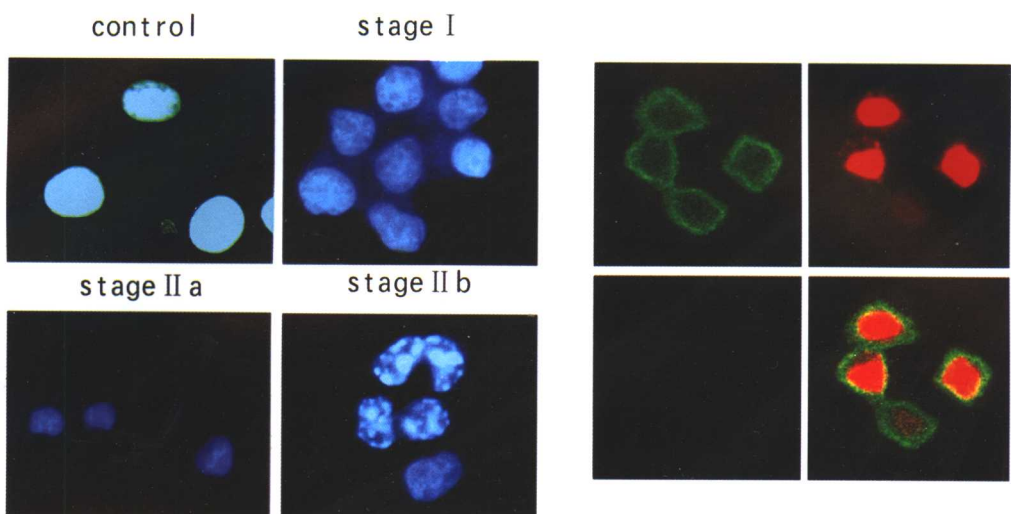


自 1985 年我国头颈部肿瘤外科学术委员会专业正式成立以来,各学科打破门户之见,相互取长补短,使头颈部肿瘤研究的整体水平不断提高,并成功地多次组织了国际头颈部肿瘤学术会议,有力地推动了我国及国际头颈部肿瘤学的发展。

进入新世纪,科学技术的发展更是日新月异,各个领域、各个学科都有了新的进展,又有许多新理论、新方法、新技术不断地应用于临床研究,给更多的头颈部肿瘤患者带来福音。头颈部肿瘤学是耳鼻咽喉科学的一门延伸学科,也是肿瘤学的一个分支,是为适应头颈部与耳鼻咽喉科及相关肿瘤的临床诊治与科研的需要而逐步发展起来的。它的发展离不开头颈部肿瘤治疗观念的进步。头颈部特别是口腔颌面部是语言、咀嚼、吞咽、呼吸以及维系面容的重要解剖部位,也是人体重要器官集中的部位。头颈部肿瘤切除后遗留的缺损,尤其较大型的缺损,将给患者带来相应的功能丧失和面容破坏,因此,制定头颈部肿瘤手术治疗方案时,除彻底切除肿瘤外,尚需考虑到功能及美容,从而改善患者的生存质量。头颈部各器官功能的重建技术(下咽重建、喉重建、食管重建、舌重建、颌面部整复等)、激光等微创技术在头颈部肿瘤中的应用,放射治疗学中的适形放疗、放射粒子植入技术、大量化疗药物的应用,现代分子生物学的新进展、各种肿瘤基因标志物、基因治疗的研究与临床应用,热疗、激光等新技术在头颈部肿瘤治疗中的应用等等,这些均是我们关注的对象。

我们深感头颈部肿瘤学虽然是一门年轻的学科,但是发展非常迅速,在我们的日常医疗及教学、科研工作中非常需要一些有关以上各方面进展的资料,因此,我们临床一线经验丰富的医师编写了本书,目的是把新进展、新技术介绍给大家(较成熟的内容不再赘述),给头颈部肿瘤、耳鼻咽喉、口腔颌面外科、腺体外科医师及博士、硕士研究生提供一本有价值的参考书,以期能够达到抛砖引玉的效果。希望同道多提宝贵意见,并共同提高。

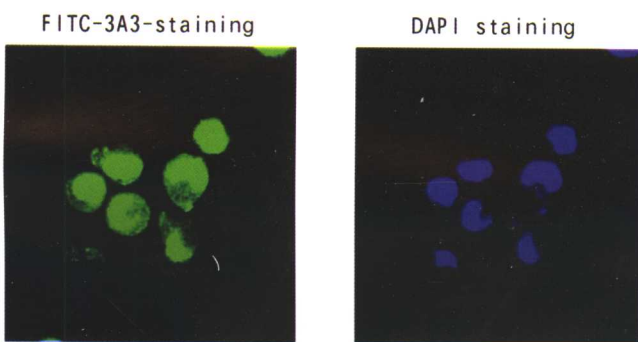
葛俊恒 王占龙



DAPI 染色

彩图 1 HeLa 细胞凋亡过程中核染色质的形态学变化

彩图 2 共聚焦激光显微镜观察黏附细胞 (HeLa) 凋亡过程中的 FITC-AnnexinV 和 PI 染色



彩图 3 激光共聚焦荧光显微镜检测撤除 GM-CSF 的 TF-1 细胞在细胞凋亡过程中出现 TFAR19 蛋白核转位现象



3A3-FITC Staining

彩图 4 共聚焦激光显微镜分析 staurosporin 诱导 HeLa 细胞凋亡过程中 TFAR19 蛋白的核转位

目 录

第1章 头颈部肿瘤学科发展简史	(1)
第2章 头颈部肿瘤基础研究新进展	(3)
第一节 头颈部肿瘤的分子生物学进展及有关基因治疗	(3)
一、头颈部肿瘤的分子生物学进展	(3)
二、基因治疗	(10)
第二节 头颈部肿瘤细胞凋亡的研究进展	(15)
一、概述	(15)
二、凋亡的基础研究	(17)
三、细胞凋亡的研究方法	(24)
四、凋亡与医学	(32)
五、细胞凋亡的应用远景	(41)
第三节 头颈部肿瘤流行病学	(50)
一、鼻腔、鼻窦肿瘤	(50)
二、鼻咽肿瘤	(51)
三、口咽肿瘤	(51)
四、喉咽和颈段食管肿瘤	(52)
五、甲状腺肿瘤	(52)
六、涎腺肿瘤	(53)
七、口腔肿瘤	(54)
八、喉肿瘤	(55)
九、耳部肿瘤	(56)
第四节 肿瘤模型在头颈部肿瘤研究中的应用	(57)
一、肿瘤模型在鼻咽癌研究中的应用	(57)
二、肿瘤模型在喉癌研究中的应用	(58)
三、肿瘤模型在涎腺肿瘤研究中的应用	(58)
四、肿瘤模型在口腔癌研究中的应用	(59)
第3章 头颈部肿瘤现代诊断技术的新进展	(61)
第一节 医学影像学在头颈部肿瘤诊断中的应用	(61)
一、螺旋CT	(61)
二、磁共振成像技术	(64)
三、数字减影血管造影	(67)
四、分子影像学	(68)

第二节 病理诊断的方法及进展	(69)
一、病理诊断是对临床疾病的判断	(70)
二、病理诊断的常用方法	(71)
三、现代技术在肿瘤诊断中的应用	(76)
四、病理诊断技术的新进展	(95)
第4章 头颈部肿瘤围术期治疗进展	(100)
第一节 头颈部肿瘤手术前准备	(100)
一、明确诊断及手术方案的制定	(100)
二、患者在获得确切的诊断后进入手术前期准备	(100)
三、术前患者心理治疗	(101)
四、麻醉方式的选择	(102)
五、术前常规器械及特殊器械的准备	(103)
第二节 头颈部肿瘤术中监护及治疗	(103)
一、麻醉前准备	(103)
二、循环系统的监测和治疗	(104)
三、肺脏功能的监测和治疗	(104)
四、肝脏功能的监测和治疗	(104)
五、肾脏功能的监测和治疗	(105)
六、脑功能的监测和治疗	(105)
七、术中意外情况的治疗	(106)
第三节 头颈部肿瘤术后处理及防治并发症	(107)
一、术后苏醒室的治疗与处理	(107)
二、术后监测	(107)
三、术后可能发生的并发症的防治	(108)
第四节 头颈部肿瘤老年患者的围手术期治疗	(110)
一、老年患者的生理特点	(110)
二、老年患者常见疾病	(111)
三、围手术期治疗特点	(112)
第五节 头颈部肿瘤患者的营养与支持疗法	(113)
一、营养支持的原则	(113)
二、营养支持的方式	(114)
三、术前营养支持治疗的选择	(114)
四、术后营养支持治疗的选择	(114)
五、营养支持治疗时间	(114)
第5章 头颈部肿瘤切除术后修复的现状	(116)
第一节 喉部恶性肿瘤切除术后的修复	(116)
一、喉裂开手术切除术后修复	(116)
二、声门区癌喉垂直部分切除术及扩大垂直喉部分切除术后的修复	(117)
三、颈侧垂直喉部分切除术后喉功能修复重建	(122)

四、喉癌扩大的喉部分切除术后的修复	(123)
五、声门上癌水平喉部分切除术及阔大水平喉部分切除术后的修复	(126)
第二节 喉近全切除及喉全切除术后发音重建	(129)
一、发音重建手术的回顾	(129)
二、发音原理	(130)
三、发音重建方法	(130)
四、发音重建效果比较	(142)
第三节 喉咽癌的术后修复	(146)
一、局部黏膜的直接修复	(146)
二、喉功能的喉咽部黏膜及周围组织的修复	(147)
三、喉瓣的修复	(147)
四、颈部皮瓣的修复	(147)
五、胸大肌皮瓣的修复	(148)
六、舌瓣的修复	(149)
七、胃体修复	(149)
八、肠管修复	(150)
第四节 血管蒂的组织瓣修复	(152)
一、胸三角皮瓣	(152)
二、胸大肌皮瓣	(153)
三、颈阔肌皮瓣	(155)
四、胸锁乳突肌皮瓣	(156)
五、斜方肌皮瓣	(157)
六、背阔肌皮瓣	(159)
七、侧胸岛状皮瓣	(159)
第五节 血管吻合游离组织移植	(160)
一、前臂皮瓣	(161)
二、小腿内侧皮瓣	(162)
三、足背皮瓣	(162)
第六节 其他组织修复方法	(163)
一、帽状腱膜	(163)
二、自体肋软骨移植术	(164)
第6章 前颅底侧颅底外科基础与临床进展	(166)
第一节 应用解剖	(166)
一、前颅底	(166)
二、侧颅底	(166)
第二节 手术入路	(167)
一、颅前窝手术进路——颅面联合进路	(167)
二、侧颅底手术进路	(168)
第三节 手术并发症	(172)

第四节 颅底术后修复与重建	(172)
一、颅底重建的材料	(172)
二、修复手段	(172)
第7章 头颈部肿瘤的微创治疗	(174)
第一节 鼻腔、鼻窦肿瘤的微创治疗	(174)
第二节 喉部肿瘤的微创治疗	(175)
第三节 颈部肿瘤的微创治疗	(176)
第四节 其他	(177)
第8章 头颈部肿瘤的激光治疗	(179)
第一节 医学激光基础	(179)
第二节 激光外科治疗肿瘤	(181)
第三节 激光光动力学疗法治疗肿瘤	(184)
第9章 头颈部肿瘤的非手术治疗	(192)
第一节 头颈部肿瘤的放疗	(192)
一、头颈部肿瘤放疗概况	(192)
二、不同时间、剂量、分割分式	(193)
三、三维立体适形放疗和调强适形放疗	(195)
四、近距离放疗	(197)
五、放疗与化疗增敏的联合应用	(199)
第二节 头颈部肿瘤化学疗法	(203)
一、抗癌药物最新进展	(203)
二、抗癌新药	(204)
三、介入治疗(动脉区域性灌注)在头颈部肿瘤治疗中的应用	(207)
四、化疗在头颈部肿瘤治疗中的研究进展	(210)
五、常见的几种头颈部肿瘤的化疗	(213)
第三节 头颈部肿瘤的生物治疗	(220)
一、肿瘤的免疫治疗	(220)
二、BRM与肿瘤生物治疗	(222)
三、免疫调节剂在抗肿瘤中的临床应用	(223)
四、细胞因子及其在肿瘤治疗中的应用	(223)
五、单克隆抗体在抗肿瘤中的应用	(226)
六、恶性肿瘤的造血干细胞移植治疗	(227)
七、耳鼻咽喉肿瘤的生物治疗	(230)
第四节 热疗在头颈部肿瘤治疗中的应用	(231)
一、热疗的分类	(231)
二、机体生物热效应机制	(232)
三、热耐受发生机制	(234)
四、临床应用	(235)
五、头颈部癌的高温治疗	(237)



六、副作用	(238)
七、结论	(238)
第 10 章 头颈部肿瘤与颌面部美容学	(240)
第一节 美容整形概述	(240)
一、美容整形外科历史、现状及展望	(240)
二、美容整形手术的一般特点	(241)
三、美容整形的定义和范围	(242)
第二节 口腔颌面部解剖及口腔颌面部肿瘤根治术后美容整形修复原则	(243)
一、口腔颌面部应用解剖	(243)
二、口腔颌面部肿瘤根治术后美容整形修复原则	(245)
第三节 口腔颌面部肿瘤的切除及整形手术	(251)
一、唇部肿瘤的切除及整形手术	(251)
二、舌部肿瘤的切除及整形手术	(256)
三、口底肿瘤的切除及整形手术	(258)
第 11 章 头颈部肿瘤防治展望	(263)

第 1 章 头颈部肿瘤学科发展简史

外科(surgery)一词来源于希腊语 cheirourgia,大致为手(cheiro)的操作(ergon)之意。1745年,外科医生有了独立的团体。1800年英王乔治三世特许成立伦敦皇家外科学院。头颈外科在外科领域属后起之秀,这一名词最早见于1888年,Lane将其作为一本教科书的名字,内容包括神经外科、眼科和耳鼻咽喉科。但直到20世纪40年代,这一名词才具有了今天这样的含义。20世纪初期,头颈部肿瘤的治疗基本上依赖于放射治疗,但效果不理想,特别是肿瘤侵犯到骨、软骨及颈部转移时,传统的外科手术术后并发症和死亡率很高。随着麻醉方法的改进、输血补液及抗生素的应用,使得头颈部肿瘤的外科治疗水平得到很大提高。20世纪中期,由于放疗技术的不断创新和化学药物的不断开发和应用,对肿瘤的治疗已不再满足于肿块的切除,而是偏重于器官的保留和功能的保全即努力提高肿瘤患者的生存质量,肿瘤治疗的概念发生了很大变化。尤其是近年来分子生物学的快速发展,基因治疗和免疫治疗在逐渐应用于临床,为头颈部肿瘤的治疗开辟了一片新天地。

一、国际发展史

头颈外科的起源最早可追溯到公元178年,当时Celsus曾描述过下唇癌的治疗,有人认为他是最早的头颈外科医师。16世纪末叶,随着烟草大量涌入欧洲,头颈部肿瘤的发病率明显增加,特别是口腔癌、喉癌、甲状腺癌等肿瘤患者的不断增加,其治疗手段得以逐渐发展。1650年Wiseman首次记录了治疗口腔癌的详细过程。1664年Marchetti为舌癌患者行了首例舌切除术。1873年Billroth为喉癌患者做了第一例全喉切除术。1880年,瑞士伯尔尼的外科医生Theodor Kocher率先开展了甲状腺手术,并介绍了各种头颈部肿瘤的治疗方法。1898年居里发现镭,1903年Danysz首先将镭用于治疗恶性肿瘤,导致了放射治疗的问世。在英国,将放疗技术用于喉癌的治疗始于20世纪30年代。第二次世界大战的爆发,促进了对原子的研究,产生了远距离放射治疗单元,新的放射性核素和早期直线加速器。剂量和照射野更为精确,皮肤和黏膜损伤减少,使放射治疗成为早期肿瘤的一线治疗措施,手术则用于放疗失败或晚期肿瘤。与此同时,细胞毒性药物与放射治疗同步发展。1906年,Crile发表了一篇著名文章,题目是“头颈癌切除,依据132例手术,强调手术计划”,开始了口腔癌的联合根治性手术,并倡导将原发肿瘤和颈部淋巴结整块切除的手术方法,使晚期癌的治疗大为改观。1943年Gilman和Philips用氮芥治疗淋巴瘤取得惊人疗效,并于1948年发展后得到关注,是现代肿瘤化学治疗的开端。此后,各种新的抗癌药物不断问世,促进了肿瘤化学治疗的不断发展。1954年,美国纽约纪念医院的Hayes Martin首次组建“头颈肿瘤外科医师学会”,他们开展头颈领域的各种手术,培训外科肿瘤学医师,使头颈外科的队伍日益壮大。1996年,Gagner将内镜技术应用到甲状旁腺的外科切除,由于其具有创伤小、切口隐蔽、痛苦少、恢复快等优点,微创技术在头颈外科得到广泛应用。

二、国内发展史

头颈部肿瘤疾病在祖国医学中早有记载。如公元 1174 年,我国古典医学《三因方》中即有关于“瘰癧”病(即甲状腺肿瘤)的描述。《医学金鉴》中就描述了唇癌的表现,如“…瘤硬溃若反花逆,久变三消定主凶”。手术治疗肿瘤是随着 19 世纪后期和 20 世纪初期西方医学传入中国后开展起来的。1933 年,上海中比镭锭医院建立,同年北京协和医院开设肿瘤科,头颈部肿瘤为其诊治的重点工作之一,但以放射治疗为主。1939 年,胡懋廉成功施行了国内第一例全喉切除术。1943 年,金显宅首次成功为一下颌癌患者施行了颌、颈联合根治术,并于 1947 年开始对舌癌行舌、颌、颈联合根治术。1947 年,林必锦施行了第一例上颌骨切除术。1951 年,孙鸿泉开展了下咽及颈段食管癌切除一期修复手术。1952 年,吴学愚开始应用喉裂开术治疗声带癌。同年李宝实最先报道中耳原发癌。1953 年,刘涛、陈廷礼做了 1 例垂直部分喉切除术。1956 年,王东曦对 1 例颈段食管癌患者局麻下行颈段食管及全喉切除术,部分喉咽及气管切除术并做了二期肌皮瓣成形术。1957 年,吴保同报道颈总动脉结扎 2 例,治疗头颈肿瘤所致大出血。1963 年,哈献文、屠规益施行了国内第一例水平部分喉切除术;同年,王天铎报道成功进行了 1 例全喉切除术后发音重建。1964 年,哈献文首先在国内开展了下咽及颈段食管癌的根治手术;同年,李志新报道颞骨部分切除术治疗中耳及颞骨癌。1974 年,吴学愚在国内最先开展 Arslan 手术,这是从全喉切除术向部分喉切除术的过渡时期。1978 年,费声重开展喉 3/4 切除。1979 年,屠规益在国内首先开展了食管内翻剥脱内脏从后纵隔引入颈部的技术,并于 1981 年局麻下喉裂开声带切除术,取消了常规气管切开术。1983 年,王天铎报道用游离空肠移植修复喉咽颈段食管缺损。

1952 年,金显宅在天津市人民医院(天津市肿瘤医院前身)建立了肿瘤科,并于 20 世纪 50 年代后期设头颈部肿瘤组;1954 年,上海中比镭锭医院再次更名为“上海第一医学院附属肿瘤医院”,并于 1956 年建立肿瘤外科,开展头颈部肿瘤的手术治疗。1958 年,北京中国医学科学院建立肿瘤医院;1959 年,哈献文在该院建立头颈组;1963 年,屠规益调入该院,加速了这一领域的发展。20 世纪 60 年代以来,全国各大综合医院逐渐开展了头颈部肿瘤的治疗工作。1985 年由口腔颌面外科耳鼻咽喉科及头颈部肿瘤科共同组成的“头颈肿瘤外科学术委员会”正式成立,更有利于推动该领域的学术研究。20 世纪 90 年代部分综合医院的耳鼻咽喉科更名为耳鼻咽喉科-头颈外科。1994 年国内第一本《耳鼻咽喉科-头颈外科》杂志问世,并于 2003 年更名为《中国耳鼻咽喉科-头颈外科》。2004 年第 6 版大学本科耳鼻咽喉科教科书更名为《耳鼻咽喉-头颈外科学》。

(葛俊恒)

第2章 头颈部肿瘤基础研究新进展

第一节 头颈部肿瘤的分子生物学进展及有关基因治疗

一、头颈部肿瘤的分子生物学进展

恶性肿瘤是严重危害人类健康的一种世界性常见病和多发病,病死率较高。头颈部恶性肿瘤的发生率约为14/10万,占全身肿瘤的16%~40%,5年生存率为35%~60%。人们在对肿瘤的诊断和治疗过程中认识到早期诊断及早期治疗是提高病人5年生存率的关键。目前,治疗肿瘤的主要方法是手术治疗、放射治疗和化学治疗。肿瘤治疗的进一步解决可能依赖于肿瘤分子生物学的研究、依赖于新兴的基因治疗。癌基因在人类肿瘤的发生、发展中的作用都已得到证实。

1. 癌基因

(1)细胞周期蛋白D1基因(cyclin D1):cyclin D1基因定位于染色体11q13上,是一个原癌基因,该蛋白在控制细胞周期G₁/S调控点上发挥作用。它的过度表达缩短G₁期间隔,降低细胞对促细胞分裂剂的依赖性,显然,cyclin D1与调控细胞周期进程有关,在肿瘤的发生、发展中起着较重要的作用。

Wang X(1995)等在头颈部鳞癌和喉鳞癌的研究中发现,cyclin D1的表达与TNM分期以及颈部淋巴结转移有明显正相关关系。Rob(1995)等已证实在头颈部肿瘤中,cyclin D1基因表达强阳性者,5年生存率为7%,而中度阳性者则为59%,且肿瘤的复发率过度表达是阴性表达的5倍。因此,cyclin D1表达程度可作为头颈部肿瘤患者治疗效果和预后估计的新依据。

(2)Bcl-2基因:Bcl-2基因定位于第18号染色体。其蛋白产物Bcl-2具有抑制细胞凋亡而致癌的作用。Bcl-2蛋白的过度表达可以抑制细胞凋亡,导致肿瘤发生。Bcl-2广泛存在于造血系肿瘤和上皮来源性肿瘤中。

雷正秀(1998)等对90例头颈部恶性肿瘤的Bcl-2蛋白进行检测,发现4.9%的头颈部恶性肿瘤中有Bcl-2的表达,而且鳞癌的阳性率高于腺癌、未分化癌和恶性淋巴瘤,并且Bcl-2在P53阳性肿瘤中的表达率较高,提示Bcl-2与P53在头颈部肿瘤的发生中可能存在协同作用。郭琳琅(1998)等指出Bcl-2蛋白的异常表达可能与鼻咽上皮的癌变有关。

(3)C-myc基因:C-myc基因定位于人染色体8q24上,具有DNA的结合能力,能诱导细胞的不死性。C-myc普遍存在于成人和胚胎的正常组织中,也存在于许多类型的肿瘤中,对细胞转化起一定作用,在肿瘤的发生过程中起重要的始动和促进作用。

彭解人(1997),万保罗(1998)分别对喉鳞癌中的C-myc蛋白进行研究,认为C-myc基因

过度表达与喉癌的发生相关,在喉癌发生中可能为一早期事件,C-myc 的阳性表达率与肿瘤的 TNM 分期、组织分化程度差异有显著性和正相关,且有淋巴结转移的 C-myc 蛋白阳性表达率高。

2. 抑癌基因

(1)P27 与头颈部肿瘤:P27 是一种抑癌基因。1994 年,Polyak 等从静息的细胞提取物中发现了一个 27kD 的热稳定蛋白质,称之为 P27kip1,它具有抑制 cyclin E-CDK2 复合物的活性,对细胞周期起负调控作用。同年,Toyoshima 等在小鼠成纤维细胞中也发现了一个 27kD 的蛋白质,与 CDK 抑制剂 P21 的作用相似,并发现与 Polyak 等发现的 P27kip1 为同一种蛋白,统称为 P27。

人 P27CDNA 基因定位于染色体 12P13 上,它包含 2 个外显子和 2 个内含子,长 594bp,其转录的 P27 由 198 个氨基酸残基组成,且高度保守。P27 功能是抑制 cyclin-CDK 复合物的活性,从而调控细胞周期 G₁/S 期的转换。正常情况下,P27 在细胞 G₀/G₁ 期时表达增高,当细胞进入 S 期时则表达下降。当 P27 基因转染后细胞过量表达 P27 时,可使细胞 DNA 合成强烈受抑,阻止细胞由 G₀ 期进入 S 期,从而抑制细胞的增殖使细胞有机会修复损伤的 DNA 或 DNA 复制中产生的错误。其机制为:通过直接与 CDK 或 cyclin-CDK 复合物结合,抑制它们的活性,实现对细胞周期的负调控作用。P27 在肿瘤中的作用决定于其蛋白表达水平的改变,而非基因突变。

实验表明,P27 在蛋白表达水平及活性的改变与肿瘤的形成有关,在垂体瘤、甲状旁腺瘤、喉癌等头颈部肿瘤的瘤组织中,已有实验表明其表达水平显著低于正常组织,且喉癌的临床分期、淋巴结转移与复发均与 P27 的低表达有关。

(2)P73 与头颈部肿瘤:P73 基因是一个 P53 家族基因,然而 P73 的许多特点与 P53 不同,P73 的功能以及活化调节机制都有待进一步研究,但目前普遍认为 P73 基因是一种抑癌基因。P73 基因是由 Kaghad 等在 1997 年偶然发现的,它与 P53 基因有相当高的同源性。P73 基因由 13 个外显子及 12 个内含子组成,其表达产物 P73 蛋白在结构上与 P53 蛋白具有同源性,有转录激活结构域(TAD)、DNA 结合结构域(DBD)、寡聚结构域(OD)及羧基端。P73 与 P53 蛋白结构的相似性尤其是 DBD 的高度相似性提示两者在细胞活动中可能具有相似的功能发挥相似的作用。

P73 基因编码许多剪切变异体,已发现有 $\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon, \zeta$ 6 种多肽。P73 可能通过不同剪切变异体之间的合作和转变影响到它的转录能力(其中包括激活 P53 靶基因的能力),在肿瘤发生过程中发挥一定的作用。现已证实 P73 β 转录活性明显强于 P73 α 。

P73 基因在人体内广泛低水平表达,在人脑、心、肝、肾等器官组织中均可检测到 P73 基因的转录。P73 基因在肿瘤中很少出现突变,它的失活机制可能与 P53 基因不同。近来有报道 P73 可能是单等位基因表达的,一个单一的表达基因突变就可以引起 P73 失活,因为静止的等位基因不体现在表型上,任何表达的等位基因异常,将引起 P73 失活,杂合性缺失(LOH)可能是 P73 失活或变异的重要方式。但在肺及肾的肿瘤研究中发现,P73 在正常组织中呈单等位基因表达而在肿瘤组织中呈双等位基因表达。至于 P73 基因是单等位基因表达还是双等位基因表达目前还有争议。P73 可能以组织特定的方式在一定组织中单等位基因表达。

P73 在众多人类肿瘤中的表达有不一致性。在头颈部肿瘤中的表达也是如此。Laetitia F-L 对下咽癌、喉癌、口腔癌、口咽癌的研究显示,P73 在肿瘤及正常组织中都是双等位基因表

达,癌组织中有降低的 P73 表达,且 P73 基因无突变,无 LOH。而 Adel K-N 对口腔癌及喉癌中 P73 基因表达情况的研究显示,P73 在多数癌组织中的表达高于正常组织,蛋白及 mRNA 表达不稳定,LOH 及不稳定发生率较高,认为 P73 不是一个抑癌基因。所以 P73 在人类肿瘤中的作用尚不甚明确。

(3)P53 基因:P53 基因是抑癌基因突变研究中最具代表性的基因,也是目前研究最多的抑癌基因。人 P53 基因定位于染色体 17 的短臂上,基因组 DNA 长约 20kbp,含有 11 个外显子,10 个内含子,近 5'端第一个内含子很大,外显子 1 不具有编码功能,有一个特殊类型的转录启动子。编码分子量为 53kD 的核酸蛋白。P53 基因具有明显的进化保守性,在多种脊椎动物中均有表达。人的 P53 基因有两种存在形式:野生型(wt-P53)和突变型(mt-P53)。野生型的 P53 基因在细胞中易水解,半衰期仅 20min,在细胞生长过程中担任“监视器”的作用,当细胞 DNA 受损时,能使细胞分裂终止于 G₁/S 期,抑制细胞分裂,以便有足够的时间修复损伤,恢复常态。此外,野生型 P53 基因还可启动另外一组基因,当损伤不能被修复时,使受损的细胞自杀而亡,这被称为 P53 介导的细胞凋亡(apoptosis),或称程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD)。而 wt-p53 诱发 PCD,纠正恶性肿瘤的恶性行为,正是 P53 基因治疗肿瘤的理论基础。正常细胞中的 P53 基因为野生型,能抑制细胞增殖、诱导细胞凋亡和诱导细胞分化而具有抑癌作用,但其蛋白表达量在细胞内很少,半衰期短,一般免疫组化方法很难检测到。而突变型 P53 基因产物的构象发生改变,稳定性明显增高,能与一些癌蛋白形成稳定的复合物,半衰期长达 20~40h,可在细胞内聚集,比正常细胞多 100 多倍,易检测到。但突变型 P53 基因不仅失去了正常野生型 P53 的生长抑制作用,而且本身又具有癌基因的功能即具有恶性转化功能。所以,wt-P53 与 mt-P53 两者表达的比例可能与调节细胞的增殖、分化有关。

周琼英(1998)等认为,P53 蛋白的过度表达可能与鼻咽癌的发生有密切关系,因此,P53 蛋白阳性可作为鼻咽癌诊断的参考指标。杨卫平(1997)等对鼻腔鼻窦恶性肿瘤中的 P53 基因突变进行研究,发现 P53 基因的突变率与肿瘤的发生有关,并有随着鼻腔鼻窦恶性肿瘤的临床分期的增加、肿瘤分化的降低及淋巴结转移而呈升高趋势,所以说 P53 基因突变与头颈部肿瘤的恶性程度及预后有关。即癌分化越差,P53 基因突变率越高,阳性细胞越多,染色越强,潜在危险性越大,预后越差。

(4)P21 和 P16 基因:两者均为抑癌基因,P21 和 P16 基因分别位于第 6 号染色体和第 9 号染色体上,两者所表达的蛋白均为细胞周期蛋白和细胞周期蛋白依赖激酶的抑制因子,属细胞周期调节因子,在细胞周期的许多关键点起调节作用,当其发生突变或缺失时可导致细胞癌变发生。

任重(1997)及彭解人(1997)对喉癌的研究,雷讯(1999)对鼻咽癌的研究均表明:p21 和 p16 蛋白表达与肿瘤的发生有关,与肿瘤的 TNM 分期和分化程度显著负相关,即分化好的肿瘤高于分化差的。

(5)PTEN/MMAC1/TEP1 基因:PTEN/MMAC1/TEP1 是至今发现的第一个具有磷酸酶活性的抑癌基因。于 1997 年由 Steck 等 3 个研究小组分别发现并命名,简称 PTEN,也有文献称为 TEP1 或 MMAC1 基因。该基因定位于人 10q23 染色体上,由 9 个外显子组成,其 mRNA 长度 5.5kbp,包括 1 209 个核苷酸,编码 403 个氨基酸组成的 PTEN 蛋白。PTEN 蛋白包括氨基端的磷酸酶结构域,一个脂质结合 C2 结构域和一个由 50 个氨基酸组成的羧基端