

Ballenger's Otorhinolaryngology
Head and Neck Surgery

第17版

Ballenger

耳鼻咽喉头颈外科学

头颈外科学分册

主编 James B. Snow Jr.
P. Ashley Wackym

主译 李大庆

主审 王正敏



人民卫生出版社

Ballenger 耳鼻咽喉头颈外科学

Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery

第 17 版

头颈外科学分册

主 编 James B. Snow Jr.
P. Ashley Wackym

主 译 李大庆
宾夕法尼亚大学医学院耳鼻咽喉头颈外科学系教授
兼基因及分子治疗实验室主任
宾夕法尼亚大学医院耳鼻咽喉头颈外科注册医生
兼耳鼻咽喉头颈外科住院医师临床部主任

主 审 王正敏
复旦大学附属眼耳鼻喉科医院教授
中国科学院院士

副 主 审 江德胜 董震 杨伟炎 唐平章 曹谊林

主译助理 张革化 周水森

人 民 卫 生 出 版 社

Translation of Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery,
17th edition by J. B. Snow et al.

The original English language work has been published by People's Medical
Publishing House-USA, Ltd.

© 2009 People's Medical Publishing House-USA, Ltd.

2 Enterprise Drive, Suite 509

Shelton, CT 06484, USA

Tel: (203) 402-0646

E-mail: info@pmph-usa.com

Translated into Chinese by People's Medical Publishing House

© 2011 People's Medical Publishing House

Beijing, China

图书在版编目 (CIP) 数据

Ballenger 耳鼻咽喉头颈外科学. 头颈外科学分册/
(美) 斯诺主编; 李大庆主译. —北京: 人民卫生出
版社, 2012. 4

ISBN 978-7-117-15001-9

I. ①B… II. ①斯…②李… III. ①耳鼻咽喉科学:
外科学②头-外科学③颈-外科学 IV. ①R762②R651

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 223573 号

门户网: www.pmph.com 出版物查询、网上书店
卫人网: www.ipmph.com 护士、医师、药师、中
医
师、卫生资格考试培训

版权所有, 侵权必究!

Ballenger 耳鼻咽喉头颈外科学

头颈外科学分册

主 译: 李大庆

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 · 010-59787592

印 刷: 北京蓝迪彩色印务有限公司

经 销: 新华书店

开 本: 889×1194 1/16 印张: 15

字 数: 611 千字

版 次: 2012 年 4 月第 1 版 2012 年 4 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-15001-9/R · 15002

定 价: 99.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)



主要翻译人员 (按姓氏拼音排序)

- 卜行宽 教授 南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科
- 蔡昌枰 主任医师 上海交通大学医学院附属瑞金医院耳鼻咽喉科
- 曹克利 教授 中国医学科学院北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科
- 曹谊林 教授 上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科
- 车晓明 主任医师 复旦大学附属华山医院神经外科
- 陈宁 教授 南京医科大学口腔医学院口腔颌面外科
- 陈杰 主任医师 湖南省肿瘤医院头颈外科
- 陈文文 主任医师 上海交通大学附属第一人民医院分院耳鼻咽喉科
- 陈晓巍 教授 中国医学科学院北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科
- 程雷 教授 南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科
- 迟放鲁 教授 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
- 戴嘉中 主任医师 上海伽玛医院
- 戴培东 研究员 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
- 董频 教授 上海交通大学医学院附属第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科
- 董震 教授 吉林大学白求恩第三医院耳鼻咽喉头颈外科
- 杜宝东 教授 吉林大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科
- 高明 教授 天津医科大学附属肿瘤医院头颈外科
- 高下 主任医师 南京大学医学院附属鼓楼医院耳鼻咽喉头颈外科
- 高志强 教授 中国医学科学院北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科
- 葛明华 主任医师 浙江省肿瘤医院头颈外科
- 龚树生 教授 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
- 郭传瑛 教授 北京大学附属口腔医院口腔颌面外科
- 韩德民 教授 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
- 韩东一 教授 中国人民解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
- 黄德亮 教授 中国人民解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
- 黄光武 教授 广西医科大学第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科
- 江德胜 教授 第二军医大学附属长海医院耳鼻咽喉头颈外科
- 江荣山 主任医师 台中荣民总医院耳鼻喉部
- 姜学钧 教授 中国医科大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科
- 孔维佳 教授 华中科技大学同济医学院附属协和医院耳鼻咽喉头颈外科
- 赖仁淙 主任医师 台中市光田医院耳鼻咽喉头颈外科
- 李源 教授 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉科
- 李明 教授 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院耳鼻咽喉科
- 李大庆 教授 美国宾夕法尼亚大学医学院耳鼻咽喉头颈外科
- 李华伟 教授 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
- 李晓明 主任医师 白求恩国际和平医院耳鼻咽喉头颈外科

iv 主要翻译人员

- 李兆基 教授 第二军医大学附属长海医院耳鼻咽喉头颈外科
廖美琳 教授 上海交通大学医学院附属上海市胸科医院肺内科
刘世喜 教授 四川大学附属华西医院耳鼻咽喉头颈外科
马芙蓉 教授 北京大学附属第三医院耳鼻咽喉科
穆雄铮 主任医师 上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科
倪道凤 教授 中国医学科学院北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科
聂开宝 讲师 华盛顿大学耳鼻咽喉头颈外科系
潘新良 教授 山东大学附属齐鲁医院耳鼻咽喉头颈外科
乔 艺 副主任医师 上海交通大学附属第一人民医院分院耳鼻咽喉科
邱建华 教授 第四军医大学附属西京医院耳鼻咽喉头颈外科
沙 炎 主任医师 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院放射科
史剑波 教授 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉医院
舒 畅 教授 苏州大学附属四院耳鼻咽喉头颈外科
孙广滨 主任医师 上海市浦东新区公利医院耳鼻咽喉科
孙建军 主任医师 海军总医院全军耳鼻咽喉头颈外科中心
孙敬武 教授 安徽医科大学附属安徽省立医院耳鼻咽喉头颈外科
唐平章 教授 中国医学科学院附属肿瘤医院头颈外科
唐志辉 教授 香港中文大学耳鼻咽喉头颈外科学系
王 琪 主任医师 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
王代友 教授 广西医科大学口腔医学院口腔颌面外科
王德辉 教授 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
王德云 研究员 新加坡国立大学医学院耳鼻咽喉头颈外科
王海波 主任医师 山东省立医院耳鼻咽喉头颈外科
王家东 教授 上海交通大学医学院附属仁济医院耳鼻咽喉头颈外科
王佩华 主任医师 上海交通大学医学院附属第九人民医院耳鼻咽喉科
王秋菊 教授 中国人民解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
王秋萍 教授 南京军区南京总医院耳鼻咽喉头颈外科
王正敏 教授 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院,中国科学院院士
魏均民 编 审 中华医学会中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑部
吴 皓 教授 上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科
夏 寅 主任医师 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
肖安穗 主任医师 台北荣民总医院耳鼻咽喉头颈外科部
肖水芳 主任医师 北京大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科
肖自安 教授 中南大学附属湘雅二医院耳鼻咽喉头颈外科
徐 伟 主任医师 山东省立医院耳鼻咽喉头颈外科
徐 文 主任医师 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
许 庚 教授 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉医院
许 珉 教授 西安交通大学医学院第二附属医院耳鼻咽喉头颈外科
许安廷 教授 山东大学附属齐鲁医院耳鼻咽喉头颈外科
许权振 教授 台湾大学医学院耳鼻咽喉科
许政敏 教授 复旦大学附属儿科医院耳鼻喉科
许志宏 主任医师 台北荣民总医院耳鼻喉头颈外科

- 杨蓓蓓 教授 浙江大学医学院附属二院耳鼻咽喉科
- 杨海斌 副主任医师 厦门大学附属中山医院耳鼻咽喉科
- 杨伟炎 教授 中国人民解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
- 叶京英 教授 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
- 殷善开 教授 上海交通大学医学院附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科
- 于振坤 教授 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
- 余立生 教授 北京大学附属人民医院耳鼻咽喉科
- 翟所强 教授 中国人民解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
- 张 罗 教授 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
- 张陈平 教授 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科
- 张道行 教授 首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科
- 张革化 主任医师 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉科
- 张国栋 教授 复旦大学附属华东医院放射科
- 张勤修 教授 成都中医药大学附属医院耳鼻咽喉科
- 张庆丰 主任医师 大连市中心医院耳鼻咽喉头颈外科
- 张秋航 教授 首都医科大学附属宣武医院耳鼻咽喉头颈外科、神经外科
- 张如鸿 教授 上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科
- 张天宇 教授 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
- 张亚梅 教授 首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉科
- 张志愿 教授 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科
- 赵长青 教授 山西医科大学附属第二医院耳鼻咽喉头颈外科
- 赵 霞 主任医师 复旦大学附属华山医院耳鼻咽喉头颈外科
- 郑春泉 教授 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
- 郑宏良 教授 第二军医大学附属长海医院耳鼻咽喉头颈外科
- 郑亿庆 教授 中山大学附属孙逸仙纪念医院耳鼻咽喉科
- 鄧克谦 教授 西安交通大学医学院附属口腔医院口腔颌面外科
- 周 兵 教授 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
- 周 梁 教授 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
- 周慧芳 教授 天津医科大学附属总医院耳鼻咽喉科
- 周水森 教授 第二军医大学附属长海医院耳鼻咽喉头颈外科
- 邹 华 主任医师 中山大学附属孙逸仙纪念医院耳鼻咽喉科



其他参编人员（按姓氏拼音排序）

- 曹文静 上海伽玛医院
陈芳 浙江大学医学院附属二院耳鼻咽喉科
陈东辉 第二军医大学附属长海医院耳鼻咽喉头颈外科
陈智伟 上海交通大学医学院附属上海市胸科医院肺内科
单昕吉 中国医学科学院北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科
董恠 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
董博雅 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
杜波 吉林大学附属第一医院耳鼻咽喉头颈外科
樊悦 中国医学科学院北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科
冯俊 四川大学附属华西医院耳鼻咽喉头颈外科
高伟 中山大学附属孙逸仙纪念医院耳鼻咽喉科
韩朝 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
何双八 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
黄健聪 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉科
黄子真 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉科
赖银妍 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉医院
劳峥 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
李大伟 上海交通大学医学院附属第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科
李晶兢 北京大学附属人民医院耳鼻咽喉科
李万鑫 中国人民解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科
李祖望 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉医院
刘争 华中科技大学同济医学院附属同济医院耳鼻咽喉头颈外科
刘得龙 大连市中心医院耳鼻咽喉头颈外科
刘海瑛 复旦大学附属眼耳鼻喉科医院
刘剑峰 卫生部中日友好医院耳鼻咽喉科
刘文龙 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉医院
刘勇智 中国医学科学院北京协和医院耳鼻咽喉头颈外科
陆忆 南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科
牛晓敏 上海交通大学医学院附属上海市胸科医院肺内科
潘永 中山大学附属孙逸仙纪念医院耳鼻咽喉科
彭小伟 湖南省肿瘤医院头颈外科
任文豪 西安交通大学医学院附属口腔医院口腔颌面外科
任秀宝 天津医科大学附属肿瘤医院头颈外科
沈艳 南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科
宋昱 北京大学附属第三医院耳鼻咽喉科
索利敏 山西医科大学附属第二医院耳鼻咽喉科

- 万光伦 安徽医科大学附属安徽省立医院耳鼻咽喉头颈外科
王生才 首都医科大学附属北京儿童医院耳鼻咽喉科
王钟颖 上海交通大学医学院附属第九人民医院耳鼻咽喉科
夏 交 首都医科大学附属北京友谊医院耳鼻咽喉头颈外科
谢 李 湖南省肿瘤医院头颈外科
徐云华 上海交通大学医学院附属上海市胸科医院肺内科
许向亮 北京大学附属口腔医院口腔颌面外科
严睿成 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉科
杨 涛 上海交通大学医学院附属新华医院耳鼻咽喉头颈外科
杨雯君 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科
杨娴娴 上海交通大学医学院附属第九人民医院整复外科
易红良 上海交通大学医学院附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科
于津浦 天津医科大学附属肿瘤医院头颈外科
于同刚 上海伽玛医院
於子卫 上海交通大学医学院附属第一人民医院耳鼻咽喉头颈外科
郑 铭 首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科
郑向鹏 复旦大学附属华东医院放射科
钟来平 上海交通大学医学院附属第九人民医院口腔颌面外科
朱 玲 中山大学附属第三医院耳鼻咽喉科
朱涵菁 香港科技大学
朱鲁平 南京医科大学第一附属医院耳鼻咽喉科
左可军 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉医院



中文版前言

《Ballenger 耳鼻咽喉头颈外科学》首版于 1908 年问世,距今已有一百多年的历史。这本教科书已被译成十多种不同的语言在世界各地发行,但译成中文在中国发行尚属首次。

在我的耳鼻咽喉头颈外科学职业生涯中,教科书是我事业发展的良师益友。在中国,我走进耳鼻咽喉学领域时,获益最大的教科书有萧拭之教授的《耳鼻咽喉科学》,以及由当时武汉医学院第一附属医院耳鼻咽喉科教研组编辑的《耳鼻咽喉科学》(该书现已由黄选兆教授、汪吉宝教授和孔维佳教授等再版成为《实用耳鼻咽喉头颈外科学》)。走出国门之后,Ballenger (美国),Scott-Brown (英国),Paparella (美国),Bailey(美国)以及 Cummings (美国)的耳鼻咽喉头颈外科学教科书一直伴随着我。通过教科书,我们增添了专业知识面;通过教科书,我们寻找到解决临床难题的方案;通过教科书,我们吸取了前人宝贵的经验;又是通过教科书,我们将自己的经验融入其中并传于后人,将自己毕生的探求和心得与后来者分享。耳鼻咽喉头颈外科学领域优秀的教科书使这个领域所有的从业者都受益匪浅,培养出一代又一代耳鼻咽喉科头颈外科学的接班人。

在耳鼻咽喉头颈外科学专业的历史上,到目前为止最具有历史意义的事件是在 1980 年美国耳鼻咽喉科学年会上,我们学科首次从耳鼻咽喉科学更名为耳鼻咽喉头颈外科学。学科名称及其内涵的改变,反映了我们学科在临床、研究和教学等方面超越传统耳鼻咽喉科学范畴的全方位变革。正因为如此,具有百年历史的《Ballenger 耳鼻咽喉疾病》教科书于 1995 年更名为《Ballenger 耳鼻咽喉头颈外科学》(第 15 版)。新的变革带来了新的进展。耳科学/耳神经学、鼻科学、面部整形和重建外科、小儿耳鼻咽喉科学、喉与支气管食管病学和头颈外科等亚专业发展日趋成熟,以及我们对分子生物学的不断深入理解和应用,这些新进展在教科书的百年纪念版(第 17 版)中呈现给读者。

《Ballenger 耳鼻咽喉头颈外科学》是享誉国际医坛的一本巨著。正如本书原作者所述:“《Ballenger 耳鼻咽喉头颈外科学》的百年纪念版所有章节的内容都经过严格筛选,全部是由在各领域中做出过重要贡献,具有权威性和代表性的杰出专家进行写作。”为了保证中文版能够真正地反映百年纪念版原著的权威性,我十分荣幸与一百多位中国耳鼻咽喉头颈外科学杰出的专家教授以及学科带头人,包括香港和台湾的同仁一起翻译这部巨著。非常感谢主审王政敏院士、副主审江德胜教授、董震教授、杨伟炎教授、唐平章教授、曹谊林教授,主译助理张革化主任医师、周水森教授以及编委会所有成员和编译者的宝贵贡献。同时也由衷感谢我的朋友、本书原作者 JAMES B. SNOW 教授和 P. ASHLEY WACKYM 教授给我的鼓励与支持。最后我还要感谢人民卫生出版社及其美国分社的支持与帮助。

衷心希望这本教科书的翻译出版,能够促进中美耳鼻咽喉头颈外科学界的沟通与交流,促进中国耳鼻咽喉头颈外科的进一步发展,使更多的病人受益。

限于时间和经验,错误之处在所难免,肯切希望广大读者与同道予以指正。

李大庆 医学博士



原著序言

一百年前,美国伊利诺伊大学内外全科医学院的 William Lincoln Ballenger 著下一部传世经典——《Diseases of the Nose, Throat and Ear》。第 17 版延续了它的传统,即用简明扼要的文字配以充足的全彩说明图。正如原作者在第一版的序言中写的那样,编创人员竭尽全力囊括一切应该可以从教科书图册中找到的材料。

编辑们将本版扩充到 101 个章节,以提供全面的耳鼻咽喉头颈外科领域的信息。他们不仅邀请精通某一领域以及在此领域中发表过可靠、权威的论文专著的专家担任作者,而且在编写中注重提供诊疗方法以及这些诊疗方法背后的理论依据。

贯穿始末的彩色说明图为本书增添了使之脱颖而出的新维度。色彩的运用不但形象传达了很少能从文本中得到的信息,更增添了书的表现力,而丰富的说明图则延续了 Ballenger 想要在文本中加入图册的想法。

六大板块不仅在广度上涵盖了耳鼻咽喉头颈外科的所有方向,而且在每个方向上都有深入的解析。正如它在过去一百年里做的那样,这本书将为耳鼻咽喉,头颈外科医生提供坚实的信息基础。

Richard A. Chole, M.D., Ph.D.

译者:朱涵菁,李大庆,医学博士



原著前言

我很荣幸能有机会与 John Jacob Ballenger 一起参与《Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery》最近几版的创作,还能和 Phillip Ashley Wackym 合作编辑出版本书百年纪念版。此第 17 版的核心内容,是 21 世纪初分子医学的发展及其在发病机理的研究与临床治疗中发挥的重要作用。所有章节的内容都经过严格筛选,全部是由在各领域中做出过重要贡献,具有权威性和代表性的杰出科学家进行写作,以保证每一部分的真实性与权威性。此次再版的主要目标,是要让本书以精练的语言涵盖包括听觉障碍,平衡失调,嗅觉障碍,味觉障碍,发音障碍及语言障碍等在内的耳鼻喉、头颈外科疾病的重要信息。过去 10 年中,大量国际合作加深了对疾病病症的理解和分类,并且以此为基础达成了在病人管理上的诸多共识;这些成果将会在本书不同章节得以体现。本书旨在为相关领域的读者提供全面而有效的当代医学知识。出版商 Brian C. Decker 和他工作能力杰出的团队也为本书的再版做出了极大的贡献,是他们竭力缩短了本书从创作到印刷的时间。最后,我要将我最真挚的感谢送给拥有非凡领导力、创造力及才智且工作全面刻苦的 Ashley Wackym 以及所有相关编创人员(编辑,作者,插图),是他们的努力成就了这本百年纪念版,给读者带来知识、愉悦与启迪。

James B. Snow, Jr., M.D.

译者:朱涵菁,李大庆,医学博士



原著导言

一百年,是比我们绝大多数人生命都长的一段时间。当我收到邀请和 Dr. James B. Snow Jr. 一起担任《Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery》第 17 版的编辑时,我特意阅读了 1908 年发行的第 1 版的摹本(William Lincoln Ballenger 著)。抚卷而思,比较与思考这一领域近年来取得的成就以及这一学科未来可能遇到的挑战,我认为现在修订再版这一巨著恰逢其时。我即将迈入不惑,已然担纲系主任十年,正处于职业生涯的中段。Jim Snow 当年是我的导师和榜样,帮助我取得了我今天的成就。如今,正当壮年的我有机会可以一如导师当年,为相关领域的读者提供相对及时而完整的信息,我很高兴 Jim Snow 能够邀请我和他一起担任本书新版的编辑。Jim 作为带领我走过这一阶段的最佳人选,他有才华,做事有条理,思维缜密,而且愿意反思。他对我而言,一直是个苛刻却诚实的评论家,一个热情的支持者,一个长者。我永远感激 Jim,正是他把我在与 Paul Ward, Brian McCabe, Bruce Gantz 和 Vicente Honrubia 合作中历练出的判断能力和分析能力带到一个新的高度。通过建立良好的合作关系,我们直言不讳,彼此信任,齐心协力为本书的创作尽自己绵薄之力。他坦诚相待,使得我们的工作有条不紊进行,而这也是使本书成为独一无二的巨著的重要原因。然而,在本书的编制过程中,Jim 的生活出现了巨大的震荡。他 53 岁的妻子 Sallie Lee Ricker Snow 与癌症英勇抗争,最终安详离世。她和蔼可亲,体贴入微,积极参与我们编书的过程。她的离世实在令熟知她的我们难过。

阅读本书的第一版会给人一种惊奇的感觉。我们的前人在想什么?对他们而言,临床上最大的挑战是什么?他们又是如何推动这个领域发展的?一个世纪前的世界究竟是什么样的?

1908 届诺贝尔生理或医学奖给予了俄罗斯的 Ilya Ilyich Mechnikov 和德国的 Paul Ehrlich,以此表彰他们在免疫学研究上取得的成就。那一年还有许多值得关注的事件:象征纽约的彩球首次从时代广场的高空中落下;英国 Baden-Powell 将军创立了男童子军;丹麦、德国、英国、法国、荷兰和瑞典共同签订了北海协议;人们庆祝首个母亲节;卢西塔尼亚号创纪录地以 4 天又 15 小时越过了大西洋;Robert E. Peary 从纽约启程开始了他的北极探险;保加利亚宣布从奥斯曼帝国独立;Henry Ford 推出了 T 型车;Albert Einstein 提出了光量子理论(光子说)。显然,我们的世界发生了巨变,而本书的第 1 版和第 17 版也是如此。

虽然在和 Jim 共同设计编辑本书的两年需要持之以恒的、有组织的辛勤工作,但我依旧觉得十分荣幸能参与这本百年纪念版《Ballenger's Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery》的创作。我希望所有使用本书(无论是纸制还是电子版)的读者,都能从中学到知识;更希望有更多的病人能从书中的信息中受益。

P. Ashley Wackym, M.D.

译者:朱涵菁,李大庆,医学博士



计量单位换算表

本书为反映其英文原版之风格,并且避免反复换算带来不必要的计算错误,保留了部分英制计量单位。鉴于我国推广使用法定计量单位之要求,现将这些单位与法定计量单位的换算关系列表如下。本表仅供参考。

英制单位(符号)	法定计量单位(符号)	换算关系
磅(lb)	克(g)	1lb=453.59g
英尺(ft)	米(m)	1ft=0.3048m
英寸(in)	米(m)	1in=0.0254m



目 录

头颈外科学	1119
87 鳞状细胞癌的分子生物学研究.....	1119
88 头颈癌的免疫逃避机制.....	1129
89 头颈部癌分子诊断.....	1139
90 口腔、咽、唾液腺和颈部影像学.....	1148
91 头颈部肿瘤的靶向治疗策略.....	1167
92 头颈癌的放化疗.....	1176
93 头颈部肿瘤的免疫治疗.....	1188
94 头颈部癌患者的营养.....	1196
95 前颅底肿瘤.....	1205
96 鼻咽部肿瘤.....	1216
97 口腔肿瘤.....	1227
98 口咽和下咽肿瘤.....	1242
99 喉癌.....	1257
100 涎腺疾病.....	1270
101 甲状腺与甲状旁腺疾病.....	1283
索引	[1]



鳞状细胞癌的分子生物学研究

Carter Van Waes, MD, PhD

译者:刘世喜 冯俊

头颈部鳞状细胞癌,简称头颈鳞癌,是影响人类生存和生活质量最常见的癌症,占上呼吸道及消化道癌症的90%,是最常见和死亡率最高的头颈肿瘤。在美国每年有40,000名新增头颈鳞癌患者,有11,000患者死于此病^[1]。尽管手术、放疗和化疗方法的进展加强了器官保存,但在过去的25年中,头颈鳞癌患者的总体生存率并无明显提高。随着在分子水平上对头颈鳞癌发病机制认识的进步,这为头颈鳞癌筛查、预防和治疗新方法的开展提供了基础。

人类对头颈鳞癌分子生物学理解的进步源于对脱氧核糖核酸(DNA)序列和人类基因组基因表达的检测及基因定位技术的发展^[2]。最初采用特殊染色和荧光原位杂交(FISH)探测特定基因的细胞遗传学分析,使得探测整体染色体异常及基因拷贝数的变化成为可能。比较基因组杂交(CGH)是一种能实现在全基因组范围内识别和定量基因拷贝数变化的新技术。使用这些方法,在头颈鳞癌和其他癌症的某些染色体部位检测到一些异常情况的频率增加,如染色体缺失、扩增和易位。在某些情况下,这样的异常情况能引导我们发现某些特定基因,这些基因的缺失、扩增或截短参与癌症形成的过程。脱氧核糖核酸(DNA)多态性分析通过识别个体整个基因组中染色体位置之间DNA序列片段的差异,而成为另外一种重要工具。该方法用来自父本的酶通过电泳分离法辨别不同大小的DNA片段,并检测出患者正常细胞里两对等位基因。癌细胞中一种标记物的丢失,即杂合子丢失(LOH)已被用于检测邻近DNA的改变。DNA微卫星和LOH分析能探测和定位在基因中因太小在细胞遗传学分析法中不能检测出的DNA分子改变,从而获得更精确的绘图以及其他的亚显微DNA异常的检测^[2]。染色体DNA的大片段克隆和高流量DNA序列分析方法的发展使这些区域的进一步基因定位和序列测定成为可能,从而可以对许多定位基因进行定位克隆。利用高通量DNA序列分析法可以快速对人类基因组基因序列进行测定和定位,这使得通过基因组测定来检测致病基因可成为现实。

基因的序列鉴定和分离有助于信使核糖核酸使用互补

DNA微阵列法在肿瘤细胞系和组织中表达其整体变化的研究,并通过定量逆转录聚合酶链式反应(RT-PCR)验证。转录子mRNAs序列的测定和预测蛋白质组的蛋白质顺序,有利于使用RT-PCR定量法及质谱分析法来识别多个mRNAs和蛋白质的序列,这些mRNAs和蛋白质序列在肿瘤标本、血清和唾液中异常表达。随着许多蛋白质和磷酸化活性蛋白抗体的产生,可以通过组织微阵列(TMAs)对多种标本进行免疫染色,并对连续稀释的并可在切片上观察到的肿瘤浸出物或浆液中成百上千的蛋白质进行半定量测定,此方法被称作反相微阵列。所有这些不同类型的微阵列能同时对正常和恶性的组织、体液样本中数百或数千mRNAs或蛋白质进行比较并检测出差异。确定细胞中基因功能和相关表达的研究使人们更好的从分子水平了解癌症的发病机理以及癌症分子诊断和治疗的潜在作用。这些进步使得在头颈鳞癌的预防和治疗中越来越多的从分子水平来进行预后预测、治疗反应、靶向防治以及采用分子药物、放射和外科手术进行防治的方法得到应用。

癌症形成过程中的重要分子活动

在接触致癌因素发生肿瘤后进而出现分子改变,这些改变影响关键细胞功能从而产生恶性行为^[4]。其改变包括失去正常细胞分化和死亡的过程,从而有助于增加细胞增殖及寿命^[4,5]。恶性肿瘤的发展还包括一些其他变化,这些变化将导致患者宿主环境里的血供、迁移、侵袭和转移过程的形成。

Weinberg通过实验发现,在实验条件下要改变正常人类细胞的重要功能,肿瘤发展或引起肿瘤转化至少需要三个基因在分子水平上的表达和功能发生改变^[5]。致癌性转化和肿瘤形成的一个重要要求是细胞增殖的增加。他认为细胞周期改变和增殖能力的提高可能是由一种叫做Ras的信号激酶被激活引起的。Ras可以由以下因素激活:病毒感染、突变或过量表达的生长因子或受体所引起的上游信号激活,

如表皮生长因子受体(EGFR)。生长因子受体和 Ras 是细胞分裂素(丝裂原)活化蛋白激酶(MAPKs)、转录因子激活蛋白-1(AP-1)、调控细胞周期进程和增殖的基因如细胞周期蛋白 D1 的有效活性剂。然而,当这些细胞经历如程序性细胞死亡或到达其寿命终结的“危机”时,仅 Ras 激活和细胞增殖能力的提高是不够的。还需要一些额外的改变如导致编码 p14ARF、p16INK4a 或 p53 蛋白的肿瘤抑制基因的失活^[5-6]。这些蛋白质是激活后诱导细胞周期停滞和损伤 DNA 修复或当损伤的 DNA 无法修复时细胞死亡的关键损伤途径中的所有组分^[6]。因此,p14arf、p16ink4a 或 p53 的失活或缺失可能导致 DNA 突变和损伤的细胞的连续复制以及其他基因表达和功能的进一步改变,从而导致恶性行为的进一步增加。研究表明一个或多个可导致其他信号转录因子途径激活致癌基因的改变,如核因子 kappa B(NF-κB)、信号传递与转录激活因子(STAT-3),能改变癌细胞生存和死亡的平衡^[7]。某些基因表达的改变,如 p53 调控蛋白 p21 和 Bax 的表达下降,以及 NF-κB 和 STAT-3 调控蛋白 BCL-2 和 BCL-XL 的表达升高,在防止癌细胞程序性细胞死亡方面有重要作用。第三个癌症发展的要求是细胞寿命延长或永生^[5]。通常情况下即使产生上皮细胞的基层干细胞在有限次数的细胞分裂后也会停止增殖并到达生命的终结。已证明正常细胞的寿命与逐步缩短的染色体末端端粒有关。相反,已发现癌细胞端

粒不会缩短是因为端粒酶的过量表达^[5]。

因此,部分基因包含重要调节性制动信号,当其丢失将引起癌症进展,这些基因被称为肿瘤抑制基因;而当基因表达异常“引发”异常转变和增殖时,这些基因则称为癌基因。抑癌基因包括 p53 和视网膜神经胶质瘤(Rb),丢失后会引发癌症。通过病毒,如 E6 和 E7 表达的基因被称为病毒癌基因。变异的基因,如信号激酶 Ras 被称为细胞癌基因。不同组合的肿瘤抑制基因和癌基因表达的积累变化可能导致细胞异常增殖、细胞寿命延长以及细胞死亡减少,从而逐步形成癌前病变和恶性病变。

头颈鳞状细胞癌形成中的病理学和分子变化

肿瘤发展过程中的病理学活动

如图 87-1A 所示,头颈鳞癌的发展涉及一系列上呼吸消化道的鳞状上皮细胞粘膜和基质的渐进性病理学改变。暴露于物理或病毒剂中被损伤的细胞可能遭受不可逆转的损害,导致细胞死亡,或因得到修复而存活。这些幸存细胞常能获得较强的抗细胞损伤、增殖和移行能力,从而修复被损害的部位。随着反复损害,增多的细胞数目可能蓄积从而产

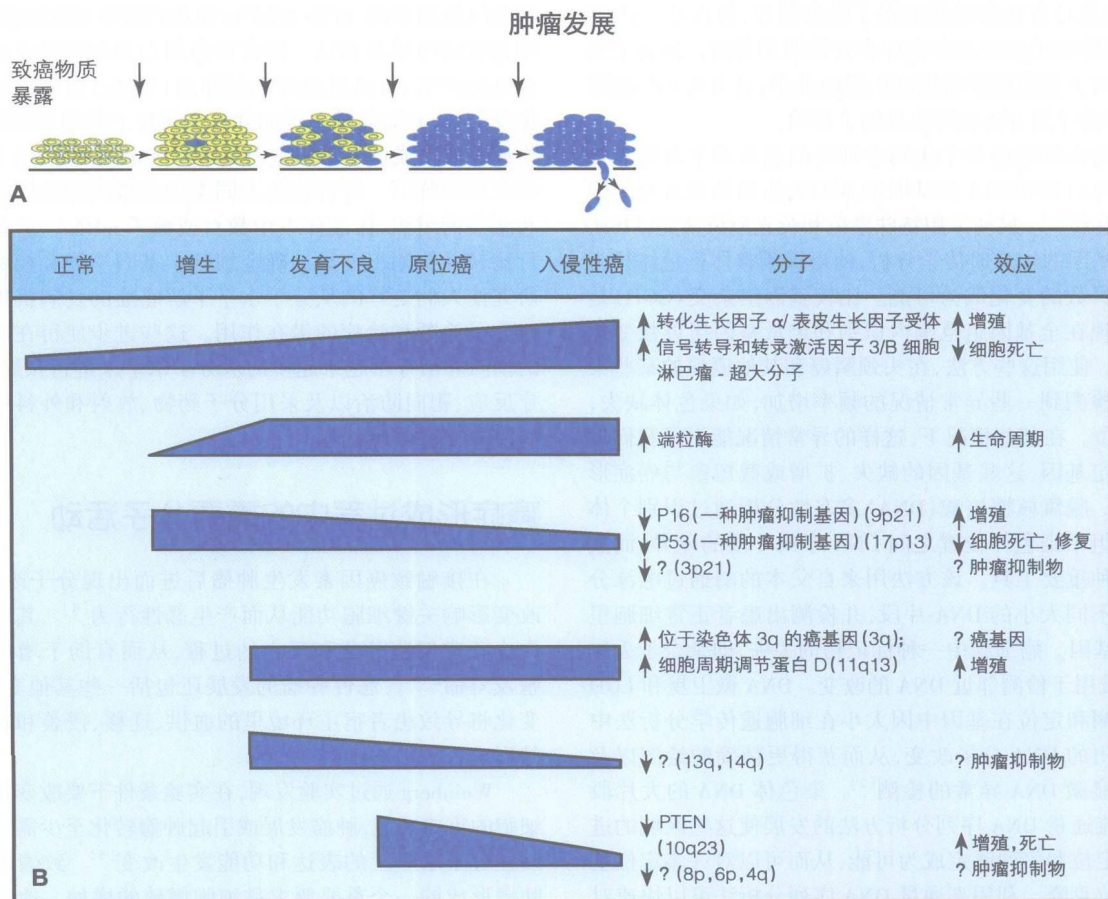


图 87-1 头颈鳞状细胞癌(头颈鳞癌)发生、发展中的组织病理学和分子的变化模型。(A)在头颈鳞状细胞癌(头颈鳞癌)的组织病理学改变中出现了文中提及的反复暴露于致癌物。(B)肿瘤发展过程中的分子改变;P14/16= 蛋白质 14 和 16kDa;P53= 蛋白质 53kDa;PTEN=10 号染色体上删除磷酸酯酶和张力蛋白

生一层增厚的上皮细胞,称为增生。长期暴露于诱变因素,可能伴随细胞行为变化(包括增殖的部分或全部增厚)发生不可逆遗传突变和后天遗传变化,形态学非典型细胞分别称之为异型增生或原位癌。异型增生和原位癌是癌前病变。通过基底膜到基质的迁移是浸润癌标志,即恶性肿瘤发展阶段。增生、异型增生或 CIS 可能伴有角化过度,临床上可见粘膜白斑病。异型增生、CIS 或早期浸润癌伴有渐进性炎症、血管介质和纤维性基质增生的表现,临床上可见硬化和血管红斑,称为增殖性红斑。

分子致癌作用

头颈鳞癌的形成与反复接触含有化学致癌物的烟草和酒精造成的损伤^[8]以及人乳头状瘤病毒(HPV)^[9]或 EB 病毒^[10]引起的慢性感染有关。几个与头颈鳞癌形成有关的物理和病毒性病原体可能会引起特定的分子变化并导致恶性肿瘤。烟草和酒精产品是全球头颈鳞癌形成的主要威胁因素。烟草含有可导致 DNA 损害的芳香烃,极可能导致 G:C 至 T:A 碱基对的转换和 G:C 至 A:T 碱基对的转变^[11]。联合使用酒精与烟草时危害性会增加。其他物理因素可能通过损伤特定位点 DNA 从而诱发头颈鳞癌。在澳大利亚和美国西南部等接近赤道的区域唇癌和皮肤癌发病率的增加与阳光暴晒有关。阳光中的紫外光可引起胸腺嘧啶脱氧核苷二聚物形成,从而导致 C 至 T 碱基转换^[11]。

某些病毒与头颈鳞癌有关,这些病毒可侵犯重要细胞控制路径,在 DNA 合成时导致 DNA 分裂。HPV16 和 18 是导致妇女宫颈癌最常见的亚类,已证明其普遍存在于口咽癌中,这其中还包括非吸烟者^[9]。HPV 感染的细胞表达病毒基因 E6 和 E7 编码的蛋白质,E6 和 E7 可钝化肿瘤抑制蛋白 p53 和 Rb,p53 和 Rb 能辅助调节细胞增殖和死亡。特别是在亚洲,EB 病毒与鼻咽癌有关^[10]。其编码病毒蛋白如潜伏感染膜蛋白-1(LMP-1),LMP-1 可激活信号、DNA 转录因子和 NF- κ B,而 DNA 转入因子可促进与细胞生存以及上皮细胞和淋巴细胞增殖有关基因的表达^[12]。EB 病毒有同人类白细胞介素-10(IL-10)同源的基因,它是一种可抑制细胞毒性 T 细胞免疫产生的免疫激素,为癌细胞免疫破坏所需。

头颈鳞状细胞癌形成中的遗传和后天遗传的变化

基因表达和功能的改变可能会通过遗传机制(如基因突变、缺失或扩增)或后天遗传机制(如调节启动子区的基因的失活或激活)发生^[2,5,8]。基因启动子区的甲基化是癌症基因失活或减弱(未发现突变)的一个重要后天因素。相反,异常信号转录因子的激活是基因超(量)表达的重要因素,这种超(量)表达不是通过多拷贝复制实现的基因扩增。有证据显示几种重要的抑癌基因和致癌基因在头颈鳞癌形成过程中^[13]常发生遗传或后天遗传变化。这些变化可导致一些重要信号途径和转录因子的失活或激活,而转录因子在调节更多的基因表现和恶性表型方面起重要作用(图 87-1B)。

头颈鳞状细胞癌形成中的抑癌基因

研究发现位于 9p21 的 9 号染色体的短(p)臂基因座在

增生发展的早期表现出 LOH^[13]。已发现 9p21 基因座编码名为 p14ARF 和 p16INK4a 蛋白的重叠基因。在大多数头颈鳞癌中,该基因座由于调节基因启动子区的纯合子缺失、突变或甲基化而失活^[14]。p14ARF 蛋白是 p53 路径和程序性细胞死亡中 NF- κ B 路径中抑制物的重要活化剂,它的缺失是 p53 和 NF- κ B 路径功能障碍即异型增生和恶性鳞状细胞上皮细胞恶变的早期表现^[15,16,17]。p16INK4a 蛋白是一种细胞周期蛋白依赖性激酶,其抑制细胞周期进展,称为 CDKN2/MTS-1/INK4A。因此,该基因座的遗传或后天遗传的改变可导致 p14ARF 蛋白和 p16INK4a 缺失,前者引起程序性细胞死亡减少,后者引起增殖增加。与此一致,头颈鳞癌细胞中 p16 通过基因转移的重新表达能够抑制体外细胞生长^[18]。p14ARF 的重新表达抑制 NF- κ B 介导的促进存活基因表达,并促进其他细胞系的细胞死亡^[15]。

染色体 17p13 编码 p53 基因,它本身在异型增生和 CIS 中突变频率较低,但在 0~50% 的原发癌中频率有所增加。另外,已显示 HPV 感染和 E6 表达可使 p53 早期失活,特别是在口咽部鳞状细胞癌中^[9]。如上所述,p53 基因有各种各样的功能,它可通过阻滞细胞周期介导肿瘤抑制、DNA 修复或当损伤无法修复时诱导细胞死亡^[19]。肿瘤抑制蛋白 P53 通过 NF- κ B 竞争 CBP/p300 辅因子的转录从而抑制促进存活基因的活性^[20]。因此,P53 失活可能导致癌症细胞修复或死亡机制功能障碍,还可促进存活通道的激活。

头颈鳞癌^[13]、肺^[21]和食道癌^[22]中染色体 3p 发生变化的频率不断增高,并且至少包含 3 个推定的轨迹。3p 臂上几种基因与肿瘤抑制基因有关,包括脆性基因三联组氨酸(FHIT)、维甲酸受体- β (RAR- β)以及 Ras 基因相关区域家族 1(RASSF1)^[22]。这些基因不同程度的抑制细胞增殖和移行,因而他们的缺失可能会导致增殖、侵袭和肿瘤形成。

近来观察到有染色体 8p 的 LOH 与扩散性头颈鳞癌有关,并且染色体 8p23 的一个基因座与不良预后有关^[23]。已鉴定出染色体 8p23 基因座上的一个假定肿瘤抑制基因,名为(CSMD1),是一个大的横跨膜蛋白^[24]。另一个罕见的突变基因可导致头颈鳞癌中染色体 8p23 的功能图缺失,是 P53 调节的生长抑制基因,也是肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)的一员^[25]。

原发性头颈鳞癌中检测到染色体 10q23 LOH 中等频率表达,LOH 反映了 10 号染色体上被删除的名为磷酸酶和张力蛋白(PTEN)同源染色体基因的缺失和失活^[26]。PTEN 使 Akt 失活,又称为蛋白激酶 B。Akt 在转录因子 NF- κ B 的激活、促进存活基因的辅激活因子 CBP/p300m 转录^[27]以及雷帕霉素分子靶向(mTOR)激活中起着重要作用,同时在蛋白转译中也起着重要作用,如血管生成因子和血管内皮生长因子(VEGF)^[28]。通过自分泌刺激,如 EGFR 和细胞因子受体,可引起 Akt 的早期激活,随后通过 PTEN 的功能丧失可以提高头颈鳞癌和其他癌症的存活和生长。

头颈鳞癌中可观察到其他几个重要染色体的不同频率的改变。CIS 和浸润癌中染色体 13q21 表现为 LOH 不断增加。该区域编码另一个肿瘤抑制基因即视网膜神经胶质瘤基因。然而,在已研究的头颈鳞癌中,视网膜神经胶质瘤基因突变