

- 4 段松, 项丽芬, 张保森, 等. 以家庭和社区为基础的农村艾滋病病毒感染者/病人及其家属关怀模式[J]. 卫生软科学, 2006, 20(1): 35-36.
- 5 钟延旭, 王宇明, 梁淑英, 等. 艾滋病患者对“四免一关怀”知晓与建议的分析[J]. 中国卫生事业管理, 2011, 28(11): 877-879.
- 6 Sherer R. The future of HIV care in the USA[J]. Sex Transm Infect, 2012, 88(2): 106-111.
- 7 豆智慧, 刘霞, 张屹, 等. 我国免费艾滋病抗病毒药物治疗一线人数 ARIMA 模型预测[J]. 中华实验和临床感染病杂志, 2010, 4(2): 171-177.
- 8 Miranda A, Fernandes D, Peres S, et al. Hospital admissions of HIV-infected patients at a Lisbon reference centre: comparison among previously known and in-ward HIV-diagnosed patients[J]. J Int AIDS Soc, 2012, 15(6): 18403.
- 9 李宁. 中国艾滋病防控中 NGO 的成功与瓶颈: 理论研究及案例实证分析——以中国“爱之关怀”为例[J]. 中国医学伦理, 2010, 23(3): 123-125.
- 10 郭浩岩, 曹严华, 李慧. 香港非政府组织参与艾滋病防治的启示[J]. 中国艾滋病性病, 2010, 14(2): 156-158.
- 11 李震, 白劲松. 发挥专科医院作用, 建立多元互动的艾滋病关怀/治疗模式[J]. 皮肤病与性病, 2010, 32(1): 48-49.
- 12 Broom J, Sowden D, Williams M, et al. Moving from Viral Suppression to Comprehensive Patient-Centered Care: The High Prevalence of Comorbid Conditions and Health Risk Factors in HIV-1-Infected Patients in Australia[J]. J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic), 2012, 11(2): 109-114.
- 13 刘彦丽, 段呈玉, 赵竞, 等. 国外艾滋病社区支持模式简述及对中医药治疗艾滋病的启示[J]. 云南中医中药杂志, 2010, 31(5): 9-11.
- 14 王焕枝, 秦红云, 赵鲜丽, 等. 以病区为依托建立家庭-社会的艾滋病治疗关怀模式的实践[J]. 中国医药指南, 2010, 8(13): 311-312.
- 15 乔晓春, 刘晓丽, 陆立星. 山西省艾滋病感染者和病人的社会关怀研究[J]. 中国医学伦理学, 2010, 23(2): 116-118.
- 16 Lewis Kulzer J, Penner JA, Marima R, et al. Family model of HIV care and treatment: a retrospective study in Kenya[J]. J Int AIDS Soc, 2012, 15(1): 8.
- 17 王春, 黄凤娟, 杨玉华, 等. 建立 HIV 感染者/AIDS 病人交流平台探索感染者管理模式[J]. 卫生软科学, 2012, 26(9): 800-801.

[收稿日期 2012-12-31][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

舌癌转移复发相关基因分子的研究进展

李丽楚, 王舒婷(综述), 孙晋虎(审校)

基金项目: 国家自然科学基金(编号: 31060167); 广西自然科学基金(编号: 桂科自 0991118); 广西医疗卫生重点课题(编号: 重 200928)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学口腔医学院口腔颌面外科

作者简介: 李丽楚(1982-), 女, 硕士研究生在读, 研究方向: 口腔疾病的诊断和治疗。E-mail: lilichu108@163.com

通讯作者: 孙晋虎(1969-), 男, 医学博士, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 口腔颌面部肿瘤的综合治疗, 唇腭裂治疗和口腔颌面部整形的研究。E-mail: jinhu_sun@sohu.com

[摘要] 舌癌的发病率位居口腔癌的首位, 恶性程度较高, 浸润性强, 转移复发是患者死亡的主要原因。舌癌复发和转移一直是口腔颌面外科医师关注的问题, 其复发转移的相关基因分子也成为最近研究的热点和难点。该文就近期文献研究的舌癌转移复发相关的基因分子作一综述。

[关键词] 舌癌; 转移复发; 基因分子

[中图分类号] R 739.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2013)05-0505-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2013.05.38

Progress of study on metastasis and recurrence-related gene molecule of the tongue carcinoma Li Li-chu, WANG Shu-ting, SUN Jin-hu. Department of Oral Maxillofacial Surgery, School of Stomatology of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] The morbidity of tongue carcinoma is on top of oral cavity carcinoma, which has many characters including high malignancy, strong infiltration. The metastasis and recurrence is the main factors responsible for fatali-

ties of tongue carcinoma patients. Metastasis and recurrence of tongue carcinoma has always been a great research hotspot of oral and maxillofacial surgeons, and its related gene molecule has also become the hot topic and difficulty in recent years. This paper reviewed metastasis and recurrence-related gene molecule of the tongue carcinoma.

[Key words] Tongue carcinoma; Metastasis and recurrence; Gene molecule

舌癌是最常见的口腔癌,具有较高侵袭性和易转移的特点,病死率高,转移复发是影响舌癌预后的最主要因素。本文对近年来与舌癌转移复发密切相关的基因分子进行综述。

1 p53

p53 系肿瘤抑制基因,位于人类染色体 17 p13.1,作为细胞生长周期中的负调节因子,参与细胞周期调控,DNA 修复,细胞分化、凋亡等。有研究表明,其在低分化癌组织有更高的表达,与不良预后相关联。Kusama 等^[1]报道,p53 在正常的口腔组织不表达,但在超过半数的上皮异常增生组织和多数原发性鳞状细胞癌组织中有表达,而且 90% 以上阳性样品第 5-8 外显子发生变异。有研究^[2]发现血清 p53 水平较之组织免疫检测能更有效的预测复发,因此认为 p53 基因突变预测复发可能优于蛋白表达。研究^[3]发现,MDM2 是 p53 最主要的负调控因子,而 p53 又控制着 MDM2 的转录表达,当 p53 突变时不能有效激活 MDM2 表达,p53 就失去了 MDM2 的负调控,从而导致了突变 p53 在肿瘤细胞的核内积累。关于 p53 蛋白蓄积与病理分级和临床预后的相关性,国外也有较多报道。有文献报道,如果在标本中检测发现 p53 蛋白的蓄积,则表明肿瘤浸润性强,临床疗效不佳;但也有少数研究否认这种蛋白蓄积与临床预后的相关性^[4,5]。原因可能是由于实验所采用的抗体不同,结果判断标准和病例选择的不一樣,而出现了研究结论的差异。

2 p16

p16 基因又叫多肿瘤抑制基因 1 (multiple tumor suppressor 1, MTS1) 基因,是 1994 年由美国冷泉实验室 Kamb 等^[6]发现的抗癌基因,是一种直接参与细胞周期调控的基本基因,能够负向调节细胞的增殖及分裂。在人类肿瘤细胞株纯中,发现有 50% 的纯合子缺失、突变。有研究^[7]发现在口腔鳞癌发生发展的早期阶段就能观察到 p16 基因的失活。另有研究^[8]发现 p16 基因体积只有 p53 的 1/10,用于基因诊疗更易操作,因此 p16 被认为是比 p53 更重要的一种新型抗癌基因。Ogawa 等^[9]对 45 例舌癌大鼠进行研究,发现甲基化 p16 可能在舌鳞状细胞癌的进展中发挥重要作用。另有研究^[7]用 17 例口腔鳞状细胞癌患者的肿瘤和血清标本检测 p16 基因甲

基化的特异性聚合酶链反应 (MSP),结果有 11 例 (64.7%) 检出异常 p16 甲基化,6 例患者 (35.3%) 其血清中也有相同改变,对照组没有发现异常 p16 甲基化。在血清中检测出异常 p16 甲基化 DNA 的患者四分之三有复发的情况,认为 p16 基因甲基化是一个新的标志,可作为口腔鳞状细胞癌的早期检测复发的指标。后续有研究^[10]用 38 例切除的舌癌,从肿瘤的 DNA 和手术切缘评估 MSP,结果发现 43.3% 的样本分子测定显示阳性,舌癌边缘有阳性表达的患者与边缘阴性的患者有增加 6.3 倍局部复发的风险,再次验证了作为 p16 基因甲基化口腔鳞状细胞癌的早期检测复发的新标志这一观点。但是有些研究者持有不同观点,Buajeeb 等^[11]对 56 个样本包括口腔鳞状细胞癌、口腔黏膜白斑 (oral leukoplakia, OL) 和不典型增生、正常口腔黏膜用免疫组化进行 p16 蛋白表达的检测,结果口腔鳞状细胞癌与 OL 和不典型增生、正常口腔黏膜组 p16 蛋白表达的差异无统计学意义,认为 p16 的表达不能作为口腔黏膜不典型增生和恶变的标记使用。

3 PTEN

PTEN 是 1997 年克隆的抑癌基因,是一种双特异性磷酸酶,作为 PI3K-AKT-mTOR 通路的负调控因子,控制多种细胞的存活、增殖和生长有关的进程。PI3K-AKT 通路可刺激细胞分裂,引起肿瘤的发生,而 PTEN 可以介导 PIP3 去磷酸化转化为 PIP2,从而不能对 PI3K/AKT 通路产生活化作用。最近大量的研究表明,体细胞 PTEN 基因突变和缺失或基因沉默常见于多种类型的肿瘤,包括乳腺癌、子宫内膜癌、前列腺癌等肿瘤。遗传分析有研究表明^[12],舌癌肿瘤的发生和恶化与 PTEN 表达的减少和 Akt 的活化密切相关。最近,科学家利用重组腺病毒携带野生型 PTEN 基因在子宫内膜癌、大肠癌、肺癌治疗取得较好疗效,这提示 AD-PTEN 基因在舌鳞状细胞癌治疗中可能有效。此外,在 II 期临床试验,活性烷基磷酸化合物 perifosine (Akt 抑制剂),已被用于头颈部鳞癌复发或转移患者^[13,14]。

4 基质金属蛋白酶 (MMPs)

MMPs 是一类能降解细胞间基质成分和基底膜蛋白的水解酶,其高表达与肿瘤的浸润和转移密切相关。基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 的过度表达可促

进肿瘤细胞渗透到间质,然后通过降解基底膜进入淋巴或血液系统。多项研究表明,多个基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)过度表达是头颈部鳞状细胞癌的特点。MMPs 可被其天然特异性抑制剂基质金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitor of metalloproteinase, TIMP)所抑制。若 MMP-TIMP 蛋白水解平衡向 MMPs 转变,蛋白水解调控异常将导致细胞外基质降解,从而促进肿瘤血管形成和转移^[15]。有研究^[16]发现口腔癌组织中 MMP-9 水平明显高于上皮异常增生的口腔黏膜,而上皮异常增生的口腔黏膜恶变为口腔癌的患者中, MMP-9 水平升高很明显,所以可以认为 MMP-9 可能与口腔癌的发生有关。近期有研究^[17]认为 MMP-9 的表达与肿瘤增殖、侵袭、肿瘤细胞的转移甚至肿瘤的预后都密切相关。Shimizu 等^[18]也认为基质金属蛋白酶-1(MMP-1)在舌癌的发展和转移中发挥着重要的作用。Korpi 等^[19]的研究表明,基质金属蛋白酶-8(MMP-8)人舌癌细胞中的表达与患者生存期的延长高度相关,且在其后续的相关研究也发现有 MMP-8 基因缺陷的小鼠比对照组更容易患舌癌。

5 细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)

cyclin D1 含 295 个氨基酸,由染色体 11q13 上的 CCND1 基因编码,是细胞周期调节因子之一,在多种人类原发性肿瘤过度表达,对判断肿瘤的诊断和预后有重要意义。早期研究表明,cyclin D1 的过度表达与舌鳞状细胞癌相关联,认为 cyclin D1 可作为预测舌鳞状细胞癌侵袭性的有效因子。Miyamoto 等^[20]指出,cyclin D1 的数值像差与浸润性肿瘤表型和病理淋巴结状态显著相关。此外,Myo 等^[21](2005 年)已经证实 cyclin D1 的数值像差对 I、II 期口腔鳞状细胞癌晚期淋巴结转移的高危患者的预测具有鉴定的价值。Mahdey 等^[22]对 56 例口腔病理诊断实验室得到石蜡包埋的样品(颊部和舌头鳞癌各 25 例)用荧光原位杂交(FISH)技术检测 cyclin D1 的扩增,72% 的口腔鳞状细胞癌检测出 cyclin D1 的阳性扩增,但结果显示舌鳞状细胞癌淋巴结转移与 cyclin D1 的扩增无明显相关,差异无统计学意义($P=0.593$)。出现结论的不同可能是由于 Mahdey 等的研究样本较小,需要使用更大的样本量进行研究来证实。

6 钙粘蛋白(cadherin)

E 钙粘蛋白(E-cadherin)是钙粘蛋白家族的一个重要成员,E-cadherin 介导的细胞与细胞间黏附过程中,起着细胞黏附的拉链作用。近年研究已证

实它与肿瘤的发生、分化及转移有关,当肿瘤发生转移时阳性表达降低。Li 等^[23]研究 N-cadherin 影响舌鳞状细胞癌侵袭和转移的分子机制。结果显示,N-cadherin 的过度表达促进舌鳞状细胞癌的进展,而 E-cadherin 的表现出相反的结果。此外,N-cadherin 与舌鳞状细胞癌的淋巴结转移紧密相关($P<0.05$)。该实验将 N-cadherin 的 siRNA 转染到 Tca8113,并在体外分析了对细胞迁移、侵袭和转移的影响。结果表明,与对照 siRNA 相比,N-cadherin 的 siRNA 转染后的入侵明显下降。另有研究^[24]也认为 E-cadherin 表达的减少与口腔鳞癌的侵袭模式和淋巴结转移有关,且在口腔癌中,E-cadherin 表达的减少和 N-cadherin 的异常表达彼此紧密关联,表明从 E-cadherin 切换到 N-cadherin 在肿瘤发展和转移中可能发挥着关键作用。E-cadherin 表达的减少预示着不良预后,因此,如果我们可以增加 E-cadherin 的表达,就可能会使脱离原发肿瘤细胞的数量减少,从而抑制肿瘤细胞的侵袭和转移。现已有研究证实^[25],通过药物使 E-cadherin 剂量依赖性上调,可改善同型细胞间的黏附,在体外取得了不错的效果。

7 结语

舌癌的转移复发是一个多因素参与的多步骤的过程,上述基因分子的表达水平与舌癌侵袭性相关,对预测舌癌转移复发有一定意义。今后通过对舌癌细胞浸润转移分子机制的深入研究,有望能建立一个完善的舌癌早期复发预警、监测系统,从而能及早预测高危人群,并进行有效干预,有助于提高舌癌个体化诊疗水平,改善患者预后;并寻找新的治疗靶点,发现防治舌癌侵袭转移的有效药物,从而改善舌癌的治疗效果。

参考文献

- 1 Kusama K, Okutsu S, Takeda A, et al. p53 gene alterations and p53 protein in oral epithelial dysplasia and squamous cell carcinoma[J]. J Pathol, 1996,178(4):415-421.
- 2 Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 3: clinico-pathological applications [J]. Oral Oncol, 2000,36(5):404-413.
- 3 Kato S, Han SY, Liu W, et al. Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003,100(14):8424-8429.
- 4 Keum KC, Chung EJ, Koom WS, et al. Predictive value of p53 and PCNA expression for occult neck metastases in patients with clinically node-negative oral tongue cancer[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,

- 2006,135(6):858-864.
- 5 Hsieh JS, Lin SR, Chang MY, et al. APC, K-ras, and p53 gene mutations in colorectal cancer patients; correlation to clinicopathologic features and postoperative surveillance[J]. *Am Surg*, 2005,71(4):336-343.
 - 6 Kamb A, Gruis NA, Weaver-Feldhaus J, et al. A cell cycle regulator potentially involved in genesis of many tumor types[J]. *Science*, 1994,264(5157):436-440.
 - 7 Nakahara Y, Shintani S, Mihara M, et al. Detection of p16 promoter methylation in the serum of oral cancer patients[J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2006,35(4):362-365.
 - 8 Nakazawa K, Murata S, Yuminamochi T, et al. p16 (INK4a) expression analysis as an ancillary tool for cytologic diagnosis of urothelial carcinoma[J]. *Am J Clin Pathol*, 2009,132(5):776-784.
 - 9 Ogawa K, Tanuma J, Hirano M, et al. Selective loss of resistant alleles at p15INK4B and p16INK4A genes in chemically-induced rat tongue cancers[J]. *Oral Oncol*, 2006,42(7):710-717.
 - 10 Sinha P, Bahadur S, Thakar A, et al. Significance of promoter hypermethylation of p16 gene for margin assessment in carcinoma tongue[J]. *Head Neck*, 2009,31(11):1423-1430.
 - 11 Buajeeb W, Poomsawat S, Punyasingh J, et al. Expression of p16 in oral cancer and premalignant lesions[J]. *J Oral Pathol Med*, 2009,38(1):104-108.
 - 12 Lee JJ, Soria JC, Hassan KA, et al. Loss of PTEN expression as a prognostic marker for tongue cancer[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2001,127(12):1441-1445.
 - 13 Massarelli E, Liu DD, Lee JJ, et al. Akt activation correlates with adverse outcome in tongue cancer[J]. *Cancer*, 2005,104(11):2430-2436.
 - 14 Argiris A, Cohen E, Karrison T, et al. A phase II trial of perifosine, an oral alkylphospholipid, in recurrent or metastatic head and neck cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2006,5(7):766-770.
 - 15 Vizoso FJ, González LO, Corte MD, et al. Study of matrix metalloproteinases and their inhibitors in breast cancer[J]. *Br J Cancer*, 2007,96(6):903-911.
 - 16 Samantaray S, Kondo S, Shirai A, et al. Increased expression of MMP-2 and MMP-9 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004,130(1):37-44.
 - 17 Fan HX, Li HX, Chen D, et al. Changes in the expression of MMP2, MMP9, and ColIV in stromal cells in oral squamous tongue cell carcinoma; relationships and prognostic implications[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2012,31:90.
 - 18 Shimizu Y, Sharma K, Chattopadhyaya TK, et al. A single nucleotide polymorphism in the matrix metalloproteinase-1 and interleukin-8 gene promoter predicts poor prognosis in tongue cancer[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2008,35(3):381-389.
 - 19 Korpi JT, Kervinen V, Mäkinen H, et al. Collagenase-2 (matrix metalloproteinase-8) plays a protective role in tongue cancer[J]. *Br J Cancer*, 2008,98(4):766-775.
 - 20 Miyamoto R, Uzawa N, Nagaoka S, et al. Prognostic significance of cyclin D1 amplification and overexpression in oral squamous cell carcinomas[J]. *Oral Oncol*, 2003,39(6):610-618.
 - 21 Myo K, Uzawa N, Miyamoto R, et al. Cyclin D1 gene numerical aberration is a predictive marker for occult cervical lymph node metastasis in TNM Stage I and II squamous cell carcinoma of the oral cavity[J]. *Cancer*, 2005,104(12):2709-2716.
 - 22 Mahdey HM, Ramanathan A, Ismail SM, et al. Cyclin D1 amplification in tongue and cheek squamous cell carcinoma[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2011,12(9):2199-2204.
 - 23 Li S, Jiao J, Lu Z, et al. An essential role for N-cadherin and beta-catenin for progression in tongue squamous cell carcinoma and their effect on invasion and metastasis of Tca8113 tongue cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2009,21(5):1223-1233.
 - 24 Pyo SW, Hashimoto M, Kim YS, et al. Expression of E-cadherin, P-cadherin and N-cadherin in oral squamous cell carcinoma; correlation with the clinicopathologic features and patient outcome[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2007,35(1):1-9.
 - 25 Li H, Huang D, Gao Z, et al. Scutellarin inhibits cell migration by regulating production of $\alpha v \beta 6$ integrin and E-cadherin in human tongue cancer cells[J]. *Oncol Rep*, 2010,24(5):1153-1160.

[收稿日期 2013-01-23][本文编辑 谭毅 刘京虹]

《国外英文生物医学期刊中文译名对照手册》

征订启事

随着医学科学和信息技术的快速发展,医学学术论文写作和医学期刊编辑出版的标准化、规范化的要求越来越严格。目前我国生物医学药学期刊已达1400多种,每年所刊发的学术论文数十万篇,但我们在长期的期刊编辑工作中发现,在众多的医学论文中发生引用、参考、著录、编译外文医学期刊期名不全、不规范、不标准、错漏及缩写语不正确等问题较为普遍,严重影响了论文和期刊的学术质量。因此,为了方便、有效、快捷地使广大的医药卫生科技人员和广大的读者、论文作者、期刊编者全面、正确地掌握和标准、规范使用和参考及著录国外英文期刊及缩写语,我们收集了国外3000多种英文生物医学、药学期刊,对其规范的英文全名、缩写语和中文名称进行了编译,并注明出版国(地),按英文字母顺序进行编排,便于读者、论文作者和期刊编者查阅和对照。本书能有效地帮助广大的医学科研、教学、临床业务人员,在校的博士生、硕士生、本科生,医学期刊编辑人员和图书情报信息人员解决在撰写、修改和编辑科研报告、学位论文、学术论文中查阅、参考外文医学期刊不方便,引用、著录不规范、不标准的问题,以提高广大医学业务技术人员学术论文写作的水平和期刊的编辑学术质量。

本书大32开本,彩色封面,精美印刷,由接力出版社出版,定价每册30元,由《中国临床新医学》杂志编辑部发行。订阅者请通过邮局直接汇款(书价30元,挂号邮费5元,共计35元)到编辑部订购(请在汇单上注明“购手册”)。款到即发书并开具正式发票。

汇款邮编、单位及地址:530021 广西南宁市桃源路6号《中国临床新医学》杂志编辑部

收款人:韦颖

• 本刊编辑部 •