

口腔黏膜下纤维化恶变机制的研究进展

任存贵

甘肃省华亭市第一人民医院 甘肃华亭 744100

摘要: 口腔黏膜下纤维化(Oral submucous fibrosis, OSMF)是最常见的潜在口腔上皮癌前病变,是一种与槟榔咀嚼相关的慢性疾病。它具有相对较高的恶变潜力,导致口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC),这是最常见的口腔恶性肿瘤,死亡率很高。Paymaster于1956年首次描述了口腔黏膜下纤维化的恶性潜能,估计其发生率为7-13%。口腔黏膜下纤维化本身的发病机制是多种多样的,因此,它向恶性肿瘤的转化也对许多不同的机制开放。口腔黏膜下纤维化的早期诊断和随后的早期治疗是可取的,以便可以控制向恶性肿瘤的进展。已经提出了各种理论来解释口腔黏膜下纤维化恶性转化的可能途径,例如缺氧、槟榔作为致癌物或上皮-间质转化。许多最近的分子进展也强调了在口腔黏膜下纤维化向口腔鳞状细胞癌的转化中发挥关键作用的生物标志物和基因很少。本综述的目的是讨论口腔黏膜下纤维化恶性转化的所有可能机制,进一步研究以确定负责将口腔黏膜下纤维化转化为口腔鳞状细胞癌的确切机制,并通过更新的干预措施降低死亡率。

关键词: 口腔黏膜下纤维化; 口腔鳞状细胞癌; 进展

Research progress on the mechanism of malignant degeneration of oral submucosal fibrosis

Cungui Ren

The First People's Hospital of Huating City, Huating Gansu Province 744100.

Abstract: Oral submucous fibrosis (OSMF) is the most common potentially malignant disorder of the oral mucosa, and is a chronic disease associated with betel nut chewing. It has a relatively high malignant transformation potential, leading to oral squamous cell carcinoma (OSCC), which is the most common malignant tumor of the oral cavity with a high mortality rate. Paymaster first described the malignant potential of OSMF in 1956, estimating its occurrence rate to be 7-13%. The pathogenesis of OSMF itself is diverse, therefore, the transformation to malignant tumor is open to various mechanisms. Early diagnosis and subsequent early treatment of OSMF is desirable to control the progression to malignant tumor. Various theories have been proposed to explain the possible pathways of malignant transformation of OSMF, such as hypoxia, betel nut as a carcinogen, or epithelial-mesenchymal transition. Recent molecular advances have also highlighted the role of biomarkers and genes that play a key role in the transformation of OSMF to oral squamous cell carcinoma. The purpose of this review is to discuss all possible mechanisms of malignant transformation of OSMF, further research to determine the exact mechanisms responsible for the transformation of OSMF to oral squamous cell carcinoma, and to reduce mortality through updated interventions.

Keywords: oral submucosal fibrosis; Oral squamous cell carcinoma; progress

一、前言

口腔黏膜下纤维化是口腔鳞状细胞癌恶性转化可能性相对较高的所有潜在恶性疾病中研究和讨论最多的领域之一。口腔黏膜下纤维化是一种慢性进行性疾病,主要见于南亚和东南亚人群,与槟榔咀嚼有关。尽管几种药物与口腔黏膜下纤维化的发病机制有关,但被广泛接受的主要病原体是槟榔,学者们普遍认为其基质金属蛋白酶和组织金属蛋白酶抑制剂之间的平衡受到干扰,最终导致细胞外基质沉积增加,导致纤维化。1956年Paymaster首次估计口腔黏膜下纤维化的恶性潜能率为7-13%。并非所有口腔黏膜下纤维化病例进展为恶性肿瘤;有的保持多年不变,有的在短时间内就发生了转变。甚至最近提出的分类系统也强调

恶性转化是口腔黏膜下纤维化分级的重要标准。虽然从20世纪50年代就认识到口腔黏膜下纤维化的恶性潜能,但是口腔黏膜下纤维化的恶性转化机制直到今天才清楚。口腔黏膜下纤维化的发病机制本身是千差万别的,因此其向恶性肿瘤的转化有多种机制。最近的分子进展突出了很少在口腔黏膜下纤维化转化为口腔鳞状细胞癌中起关键作用的生物标志物和基因。本文旨在系统探讨口腔黏膜下纤维化恶性转化的所有可能机制。

二、口腔黏膜下纤维化恶变的机制

2.1 槟榔作为强致癌物

槟榔碱是槟榔的主要生物碱,其细胞毒性和遗传毒性通过多种途径介导致癌作用,它影响调节细胞周期抵抗各

种应激的关键蛋白,如活性氧种类(ROS)、细胞周期蛋白依赖性激酶p21和p27。已知 $\alpha v \beta 6$ 整合蛋白可促进组织纤维化和肿瘤浸润。在口腔粘膜下纤维化背景下出现的超过80%的口鳞状细胞癌显示中度至高 $\alpha v \beta 6$ 表达^[1]。此外,槟榔具有非常高的铜含量。铜被认为可以激活多种血管生成因子,如血管内皮白细胞介素-1,其刺激内皮细胞的活化和增殖;因此,在肿瘤血管生成中具有关键作用。

2.2缺氧

缺氧刺激纤维化,并导致上皮发育不良进展为恶性肿瘤。结缔组织纤维化增加导致血管减少,导致缺氧并随后低氧诱导因子(HIF-1 α)过度表达。研究了纤维化厚度与是否存在上皮发育不良之间的关系,结果显示,当纤维化厚度增加时,上皮发育异常的发生率显著增加^[2]。此外,半胱天冬酶是细胞凋亡的关键调节因子。低氧通过影响参与细胞周期的各种半胱天冬酶诱导细胞凋亡,从而介导突变的细胞分裂。

2.3细胞周期改变

生存素在细胞周期的G2/M期表达。抑制凋亡同时促进细胞分裂。已经证明,Thr34上的生存素磷酸化关键地调节生存素,在口腔粘膜下纤维化的恶性转化中发挥重要作用,在致癌过程中抑制凋亡和促进有丝分裂也证实生存素是口腔粘膜下纤维化恶性转化的预后和预测指标^[3]。增殖细胞核抗原(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)是口腔粘膜下纤维化复制所必需的,与口腔粘膜下纤维化的恶性转化有关。与非增生异常组相比,口腔粘膜下纤维化异常组增殖细胞核抗原指数显著升高。

2.4血管生成

口腔粘膜下纤维化的萎缩性上皮一直模棱两可。早期被认为是基础结缔组织间质血管减少的结果。因此缺乏组织灌注触发了上皮的缺血性萎缩,使其易受口腔致癌物的影响。进一步表明,血管系统的增加是粘膜的适应性反应,以应对进行性纤维化产生的缺氧^[4]。一旦发生恶性转化,血管生成反过来促进肿瘤增殖。

2.5衰老

衰老生长停滞明显抑制肿瘤;然而,有证据表明,衰老相关分泌表型(SASP)可促进恶性表型。上皮细胞的衰老依赖于端粒缩短和纤维化,而成纤维细胞的衰老与细胞分裂和端粒无关。口腔粘膜下纤维化中活化成纤维细胞的衰老推测由活性氧种类的固有生成介导,可能是由于线粒体功能失调,与氧化损伤和DNA损伤病灶相关。有研究认

为衰老相关分泌表型是上皮-间充质转变的强效诱导剂,是侵袭性和转移性癌发展的关键步骤^[5]。

2.6抑癌基因的改变

尚未回答的最重要的问题是,为什么不是所有长期口腔粘膜下纤维化病例进展为口腔鳞状细胞癌,而少数病例在相对短的持续时间内变为恶性。上述理论未能回答这一困惑,导致产生了基因和遗传易感性理论。目前多种基因如Brca、PTEN、FHIT和MDM2,在口腔粘膜下纤维化背景下参与致癌,这提供了所有基因的详情及其与口腔粘膜下纤维化的相关性^[7-8]。

2.7遗传易感性

基因组不稳定性是指恶性转化过程中早期的遗传事件,导致杂合性丢失(LOH)和染色体拷贝数异常。有学者首次采用“高分辨率全基因组Affymetrix Mapping单核苷酸多态性微阵列技术”检测口腔粘膜下纤维化的基因组不稳定性^[8]。发现13号染色体包含13q14至13q33的最大基因座。杂合性丢失基因座携带许多癌基因和肿瘤抑制基因,参与低氧、细胞粘附/迁移、基质重塑、细胞周期/凋亡、DNA修复和炎症的调节^[9]。

三、结论

口腔粘膜下纤维化的恶性潜能已被广泛研究,以解释其确切机制。然而,很难确定一个特定的理论;相当多的理论可能交织在一起,使得恶性转化更加神秘。通过本综述,发现口腔粘膜下纤维化和口腔粘膜下纤维化与口腔鳞状细胞癌的研究组较少,能更好地了解口腔粘膜下纤维化的恶性转化;因此,建议纳入此类研究组肯定会扩大对恶性转化的洞察力。口腔粘膜下纤维化进展至口腔鳞状细胞癌使预后恶化,死亡率增加。口腔粘膜下纤维化恶性转化的确切机制仍需进一步研究,并通过新的干预降低死亡率。目前来看口腔粘膜下纤维化的早期诊断和早期治疗是控制恶性进展的唯一最佳方法。

参考文献:

- [1] Svoboda T, Arakeri G, Srinivasan B, et al. TFM classification and staging of oral submucous fibrosis: a new proposal[J]. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2020, 58(10):e205.
- [2] Ayinampudi B K, Narsimhan M. Salivary copper and zinc levels in oral pre-malignant and malignant lesions.[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2012, 16(2):178-182.

[3] Desai R S , Mamatha G S , Khatri M J , et al. Immunohistochemical expression of CD34 for characterization and quantification of mucosal vasculature and its probable role in malignant transformation of atrophic epithelium in oral submucous fibrosis.[J]. Oral Oncology, 2010, 46(7):553-558.

[4] Tilakaratne, Wanninayake, Mudiyansele, et al. Oral submucous fibrosis: review on mechanisms of malignant transformation[J]. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology, 2016.

[5] Tilakaratne W M . Jayasooriya PR, Jayasinghe KAN, Tilakaratne WM. Relationship between thickness of fibrosis and epithelial dysplasia in oral submucous fibrosis. Journal of Investigative and Clinical Dentistry (2011), 2, 171–175. 2011.

[6] Moutasim K A , Jenei V , Sapienza K , et al. Betel-derived alkaloid up-regulates keratinocyte alpha6 integrin expression and promotes oral submucous fibrosis[J]. Journal of Pathology, 2011, 223(3):366-377.

[7] Teh M T , Tilakaratne W M , Chaplin T , et al. Fingerprinting genomic instability in oral submucous fibrosis[J]. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2010, 37(7):430-436.

[8] Veeravarmal V , Austin R D , Siddavaram N , et al. Caspase-3 expression in normal oral epithelium, oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma[J]. Journal of Oral and Maxillofacial Pathology, 2016, 20(3):445.

[9] Shanghui, Zhou, and, et al. Survivin as a potential early marker in the carcinogenesis of oral submucous fibrosis[J]. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2010, 109(4):575-581.

作者简介: 任存贵 (1979.01——), 男, 汉族, 籍贯: 甘肃平凉, 职称: 口腔主治医师 (中级), 专业: 口腔医学, 单位: 甘肃省华亭市第一人民医院