

口腔癌发病的相关因素及其分子生物学机制研究进展

lei yang

(Auckland university of technology New Zealand 1010)

摘要: 口腔癌是头颈部最常见的恶性肿瘤,在不同的年龄、不同区域的人群中发病率均有一定的差别。随着人们生活水平的日益提高,越来越多的人开始关注口腔疾病方面的问题,而口腔癌的发生、发展、侵袭及转移是一个多基因参与表达并且多步骤反应的复杂的生物学过程,其与吸烟、饮酒、病毒的感染及不良饮食习惯等危险因素有着密切的联系。因此本文将对近年来有关口腔癌发病的相关因素如年龄和性别、种族差异、不良饮食习惯、相关微生物、以及分子生物学机制等方面的研究进行综述。

关键词: 口腔癌; 危险因素; 微生物; 机制

1 口腔癌相关概述

1.1 概述

口腔癌(oral cancer)是指发生于口腔的恶性肿瘤之总称,如发生在口腔粘膜、牙龈、硬腭、舌和口底等,广义的口腔癌包括唇癌、口咽癌、口内癌,常见的临床表现包括口腔结节、肿块、黏膜溃疡和炎症,并且症状长期不能痊愈,还可出现疼痛、麻木、咀嚼及吞咽困难等症状。

1.2 口腔癌发病相关因素

1.2.1 年龄和性别

年龄是影响许多肿瘤的一个主要的因素,口腔癌发病的时间和概率会随着年龄的增加而急剧增长,进而损伤老化细胞 DNA 的可能性也会随之上升。在性别方面,男性较同龄女性患口腔癌的风险更高,通常大约是女性的 2~3 倍。

1.2.2 种族差异

不同种族的文化和经济差异会严重影响癌症发病率和死亡率。口腔癌可发生于任何种族,但部分人群具有易感性。在一些国家或地区,口腔癌的发病率已经远远超过其他恶性肿瘤,印度、东南亚、匈牙利等地口腔癌的发病率较高,而墨西哥和日本等地口腔癌的发病率较低。

1.2.3 烟酒及相互作用

吸烟被认为是引起口腔癌发生发展的最危险因素,据世界卫生组织(WHO)估计,全球约有 10 亿人经常吸烟,而全球平均每十秒钟就有 1 人死于吸烟口腔,而口腔癌的发生与吸烟有着直接的关系,吸烟人群口腔癌的发病率比不吸烟者的发病率要高出 2~3 倍,饮酒与口腔癌的发病率呈正相关,与不饮酒者相比较,嗜酒者患上呼吸道、消化道癌的概率要明显高出许多倍。

1.2.4 不良饮食习惯

口腔癌与个体的生活习惯密切相关,研究证实,不良饮食习惯特别是咀嚼槟榔是影响口腔癌的一个重要因素,与咀嚼槟榔有关的口腔癌多发生于颊部。由于槟榔纤维与口腔黏膜长时间的摩擦,会使口腔黏膜损伤或造成局部损伤,并引发炎症。这些因素都为细菌及其他微生物在口内定植、生长、繁殖创造了良好的条件,同时也在不同程度上损害口腔黏膜的机械保护功能。

1.2.5 其他因素

研究表明,食用富含水果和蔬菜的产品与降低口腔癌、咽喉癌和其他癌症的风险有关。植物性食品中的保护作用可归因于各种物质,例如胡萝卜素、维生素 C 和维生素 E,叶酸以及纤维素等。此外,核辐射能够诱发人和动物癌症,比如长期在紫外线照射的环境中工作的人易引发唇癌。除此之外,相关性研究表明,口腔卫生状况也被认为是口腔癌的产生因素之一,口腔卫生状况差、牙齿状况不佳以及慢性牙周炎等其他因素都会成为引发口腔癌疾病的危险因素。除此之外,机体的免疫状态、环境中的污染物、职业以及一些遗传条件也与口腔癌的发生有关。

1.3 肿瘤微环境与口腔癌的相关性

肿瘤微环境中的肿瘤间质细胞则主要包括癌相关成纤维细胞、肿瘤相关巨噬细胞、间充质干细胞、血管内皮细胞等,这些细胞可分泌多种细胞因子、化学因子、生长因子以及酶等其他物质,进而影响肿瘤的发生、发展、侵袭和转移等过程。

1.3.1 免疫细胞(TAM)

研究发现肿瘤巨噬细胞由组织固有的小胶质细胞、浸润的单核细胞和巨噬细胞混合构成,它是肿瘤发生、发展、侵袭和转移等过程的重要参与者,TAM 主要包括两种类型,即 M1 型的 M2 型。M1

型主要表现为能提呈抗原,杀伤肿瘤细胞,而 M2 型则主要促进癌细胞的迁移。由于肿瘤类型和肿瘤的发展阶段不同,TAMs 的表面分子标志和表达的细胞因子也不尽相同,这使得巨噬细胞具有双重性,这种双重性也为肿瘤治疗提供了许多思路。此外,TAMs 与肿瘤内的血管形成有关,与血管的分布和数量有密切关系。在缺氧条件下,TAMs 不仅会促进缺氧诱导因子的表达,同时会增加肿瘤内皮生长因子(VEGF)的分泌,从而促进肿瘤细胞的血管生成,为肿瘤细胞提供营养,促进癌细胞的生长。除此之外,口腔癌的发生与炎症的关系非常密切,巨噬细胞在炎症过程中发挥重要的防御作用,因此研究巨噬细胞对治疗口腔癌具有重要意义。

1.3.2 癌相关成纤维细胞

肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)能够分泌多种细胞因子并作用于肿瘤细胞和基质细胞,进而在肿瘤发生、侵袭和转移中起重要作用。研究发现 CAFs 对肿瘤血管内皮细胞的募集、活化、增殖和血管芽的形成发挥着至关重要的作用,同时,CAF 也能够改变口腔癌细胞株的增殖以及侵袭的活性。

2 口腔微生物与口腔癌的关系

口腔是全身微生物种群密度最高的部位之一。口腔微生物包括细菌、真菌、古细菌以及病毒,其中以细菌为主,这些微生物通常可看作一个集合,以群体的方式存在,口腔微生物群与人体健康有一定的内在联系,微生物与宿主之间的失衡会导致口腔和全身疾病以及慢性炎症,如龋病、牙龈炎、冠周炎、牙髓病、根尖周炎,甚至会导致口腔癌。口腔细菌与口腔鳞状细胞癌(OSCC)之间可能存在一定的关系。除此之外口腔微生物还与糖尿病、类风湿性关节炎、动脉粥样硬化斑块及其他疾病有一定的关系,在疾病发生及发展过程中,微生物群体中的每一个成员均会参与其中。口腔细菌在口腔癌、结肠癌和胰腺癌等疾病的发生过程中发挥着重要的作用。最先被证实是在口腔癌病变过程中有致癌作用的细菌为具核梭杆菌和牙龈卟啉单胞菌。

2.1 具核梭杆菌

人体口腔中可分离出大量的细菌,具核梭杆菌是其中比较有代表性的一种,最初被认为是有益的。许多口腔疾病研究表明,具核梭杆菌能够引起多种口腔疾病,在炎症性病变的情况下,在口腔内产生具核梭杆菌并能与多种病原菌相结合,协同影响病情发展,加速病情进程,使病情严重,最终阻碍临床治疗,因此,研究具核梭杆菌对口腔癌的治疗具有重要意义。

2.2 牙龈卟啉单胞菌

牙周病的发生是多因素造成的,而牙龈卟啉单胞菌是牙周炎的关键致病菌,具有多种抑制上皮细胞程序性死亡或凋亡的机制,可能是由潜在病原体牙龈卟啉单胞菌在细胞水平上激活免疫系统开始的。牙龈卟啉单胞菌为胞内致病菌,能够侵入多种内皮细胞,并通过发生一系列的变化来适应环境,逃避机体免疫系统的杀伤作用,在细胞中增殖、传播,引发牙周组织破坏。

2.3 念珠菌

念珠菌(candida)属于真菌,研究表明,念珠菌感染的白斑与较高的恶性肿瘤发病率有关。念珠菌感染可能在口腔上皮异型增生和瘤变的发展中起作用,并且口腔肿瘤与口腔上皮异型增生之间存在着上皮异型增生以及念珠菌。此外,强的念珠菌菌株能够代谢乙醇形成致癌物乙醛,可对口腔黏膜产生有害影响。因此在口腔正常菌群的平衡逐渐受到破坏的过程中,引起微生物分布异常,如发生念珠菌感染的现象,从而促进口腔癌的发生。

2.4 人乳头状瘤病毒(HPV)

近年来,与 HPV 相关的口腔癌患者数目的大量上升,并且其在口咽癌和口腔癌中的流行程度各不相同。据报道,与 HPV 相关的口腔鳞状细胞癌在北美最高,约为 60%,在亚洲、大洋洲约为 36%~45%。研究发现,高危型 HPV 的感染与口腔鳞状细胞癌的发生相关,体外培养的正常口腔上皮细胞间质在 HPV 的诱导下能够发生转化,从而使细胞周期失去控制而使细胞无限增殖,进而获得永生的能力,最终导致癌变。HPV 的存在可提高患者的生存率,并可预测口腔癌的严重程度、临床症状和治疗反应。HPV 肿瘤具有不同的临床、生物学和流行病学特征,在年轻人中更常与口腔癌相关。

2.5 其他微生物

近年来研究发现,铜绿假单胞菌与口腔癌之间也存在着密切的关系,铜绿假单胞菌引起的大多数传染病属于宿主防御系统的破坏性感染,如肺部感染。幽门螺杆菌可直接从胃肠道传播,是胃癌的主要因素。口腔是胃肠道系统的开始,故幽门螺杆菌的定植可能与口腔疾病有关。除此之外,链球菌、念珠菌产生的致癌代谢物以及一些引起牙周病的细菌等都与口腔疾病存在一定的内在联系。

3 口腔癌的分子生物学机制

口腔癌的发生、发展、侵袭及转移是一个多步骤、多阶段、多因素、多调控、连续复杂的生物学过程,在这个过程中不仅会受到各种危险因素的影响,同时,口腔黏膜会发生不同程度的损伤及组织病变。

3.1 原癌基因与抑癌基因

癌的发生与癌基因的改变有关。原癌基因在进化上高度保守,但在某些特殊情况下,原癌基因可被异常激活,最终导致细胞周期紊乱,也就是说,原癌基因和抑癌基因在肿瘤的增殖、分化和转移中起着重要作用。

3.1.1 原癌基因

(1)ras 家族 ras 基因家族是最常见并且在目前的研究中是最保守的一个癌基因家族。它主要分为三类基因:H-ras、K-ras 和 N-ras。据研究报道在,在印度东部口腔癌的患者当中,H-ras 和 K-ras 基因突变率分别为 28%和 33%,这说明 ras 原癌基因家族可能对口腔癌的发生具有一定的影响。

(2)表皮生长因子及其受体家族(Epidermal Growth Factor Receptor,EGFR)是一种跨膜蛋白。相关研究表明,EGFR 表达水平与口腔癌前病变之间的有着密切的关系。因此,表皮生长因子受体的异常表达是口腔癌的特征之一。

(3)myc 基因 myc 基因属于核蛋白基因,恶性肿瘤中 myc 基因的一个重要特征是通过激活 myc 基因的扩增来大量表达 myc 蛋白,从而影响细胞的生长。相关研究表明,口腔鳞癌的发生会激活 myc 基因,因此对 myc 基因的研究有利于早期诊断。

3.1.2 抑癌基因

(1)p53 基因 p53 基因是一种诱导 G1 期阻滞的肿瘤抑制基因,参与 DNA 修复和细胞凋亡。p53 基因异常导致突变细胞修复和破坏的检查点系统效率低下。这些结果导致了基因组不稳定性的增加。p53 基因突变的数量异常对多种细胞分化以及癌变过程有着巨大的影响,突变的 p53 可以诱导肿瘤细胞表观遗传不稳定性的增加,促进和加速肿瘤的进化。因此分析 p53 基因分子变化,对早期诊断口腔癌至关重要。

(2)其他抑癌基因 Rb 基因的抑癌性主要与 Rb 基因所表达的 Rb 蛋白有关;p15 基因和 p16 基因,两者均是细胞周期的调控者,可通过编码不同的蛋白而对细胞周期的不同时期发挥调控作用,以此来控制细胞的异常增殖。在口腔癌前病变过程中,两者会发生异常甲基化,因此,其可用于指导口腔癌的诊断及药物研究。

3.2 肿瘤细胞侵袭与转移

肿瘤侵袭(tumor invasion)是指肿瘤细胞在正常组织以及周围恶性肿瘤组织中的增殖过程,侵袭的标志是肿瘤细胞开始浸润基底膜,但癌细胞并不能从肿瘤的原始病灶中分离出来,并且会对周围正常组织进行功能性干扰或破坏。

肿瘤转移(tumor metastasis)是指通过浸润在周围基质中生长,并通过淋巴管的扩张或继发于血管的病灶来进行增殖,然后继发灶可进一步侵袭和转移。浸润和生长是肿瘤组织扩张、恶性侵袭和转移的首要活动,但侵袭及转移是瘤体达到一定数量和体积后才会出现的现象,转移时会伴有侵袭,但生长并不一定发生转移,侵袭和

转移两者是相辅相成的。

3.3 细胞的粘附力发生改变

在细胞与细胞相接触的时候,细胞膜之间、细胞的纤毛之间就会有相互的作用力,也会有表面作用力,他们之间的力学作用就是细胞粘附力。研究表明,上皮细胞的粘附力与存在于细胞膜的钙粘连素相关,它是钙依赖性跨膜粘附因子,与细胞内的连接蛋白相互作用,使其与细胞骨架紧密相连,并形成细胞骨架,起稳定细胞间的连接作用,而钙粘连素的变化口腔癌进展中有着非常重要的作用。研究表明,具有重要的生物学功能的粘附分子 CD44 的表达程度可能与口腔癌的发生、发展、侵袭、转移之间有着密切的联系。

3.4 细胞凋亡失控

细胞凋亡(apoptosis)是指一系列基因的活化、表达和调控,又称程序性细胞死亡,它对于清除机体内的多余细胞和受损伤细胞发挥着重要的作用,如果细胞凋亡过程受到抑制,就有可能导致肿瘤的生成。

3.5 侵入循环及克隆形成

肿瘤细胞一旦进入人体,绝大多数的癌细胞会被消灭掉,然而还有一部分细胞能在血液循环中存活下来,这些癌细胞转移性倾向非常高,不容易被杀死或破坏,最后这些能够存活下来的少数细胞通过相互作用和相互结合形成微小的血栓。肿瘤细胞会粘附在相应组织和器官上最终扩散至其相邻组织并继续增殖生长。当存在直径为 1-2 毫米以上的肿瘤转移灶时,新的毛细血管就会通过同样的机制,形成新的肿瘤细胞转移。

4 口腔癌发病发展与展望

近年来,越来越多的生物学家在肿瘤研究领域对口腔癌的分子生物学机制提出了不同的观点,同时运用分子生物学技术对口腔癌进行 DNA、RNA 及蛋白质水平的研究,不仅有助于肿瘤的诊断及预后判定,而且对肿瘤发病机制及肿瘤基因治疗的研究均有重要指导意义。在临床治疗方面,口腔癌的治疗仍然是一项临床挑战。口腔癌的发生、发展、侵袭和转移与癌基因和抗癌基因活性的变化密切相关,这一过程涉及细胞粘附、细胞骨架重排、细胞运动、细胞外基质降解、侵入循环等过程,而对于癌细胞发生侵袭和迁移具体时间、位置和过程以及口腔癌的病因学、危险因素等还需进一步研究。同时,口腔癌诊断、治疗方法的选择以及预后的评价机制尚需进一步完善。

参考文献

- [1] Angela C. Chi DMD, Terry A. Day MD, FACS, Brad W. Neville DDS. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma—an update[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians,2015,65(5):401–421.
- [2]Douglas E. Morse DDS, PhD, Walter J. Psoter DDS, PhD, Linda S. Baek BS, Ellen Eisenberg DMD, Donald Cohen DMD, MS,Deborah Cleveland DDS, Mirseyed Mohit-Tabatabai MD, Susan Reisine PhD. Smoking and drinking in relation to depressive symptoms among persons with oral cancer or oral epithelial dysplasia[J]. Head & Neck,2010,32(5):578–587
- [3] Muwonge R, Ramadas K, Sankila R, Thara S, Thomas G, Vinoda J, Sankaranarayanan R. Role of tobacco smoking, chewing and alcohol drinking in the risk of oral cancer in Trivandrum, India: a nested case-control design using incident cancer cases[J]. Oral oncology,2008,44(5):446–454.
- [4] 栗晓玲, 马金辉, 萧福元, 郭辉, 袁晨, 刘富强. 嚼槟榔与口腔癌关系的病例对照研究[J]. 实用预防医学,2016,23(09):1059–1062.
- [5] 邵小钧, 席庆. 食用槟榔及其与口腔癌间的关系[J]. 国际口腔医学杂志,2015,42(06):668–672.
- [6] 刘本艳, 刘金刚. 口腔癌发病的危险因素分析[J]. 河南医学研究,2018,27(15):2723–2724.
- [7] 周丽媛. 肿瘤微环境在喉鳞状细胞癌侵袭转移过程中的作用和临床意义[D]. 山西医科大学,2019.
- [8] 陈雨蒙, 徐晓薇, 刘欣辰, 孟琳, 郑梦丹, 任春霞, 孙宏晨. 肿瘤间质细胞对口腔癌作用的研究进展[J]. 海南医学院学报,2019,25(07):552–556.