

## · 综述 ·

## 精准医疗时代头颈肿瘤早期诊断相关研究新进展

闵密克<sup>1</sup> 朱敏辉<sup>1</sup> 郑宏良<sup>2△</sup>

[关键词] 头颈鳞状细胞癌; 早期诊断; 预后; 精准医疗; 新进展

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.22.018

[中图分类号] R739.91 [文献标志码] A

Recent advances in early diagnosis of head and neck  
cancer in precision medicine era

**Summary** Head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC, has high morbidity and mortality. Even in America, more than 1/2 to 2/3 patients have been diagnosed at advanced stage. So, it's urgent to find ways to diagnose HNSCC earlier and foresee the curative effect. With the achievement of Next-Generation Sequencing, researchers are trying to develop early diagnostic technology from a new perspective, such as personal genomics, proteomics, metabolomics and other related personal information. Here we reviewed the recent research in early diagnosis of HNSCC.

**Key words** head and neck squamous cell carcinoma; early stage diagnosis; prognosis; precision medicine; recent advances

近年来随着二代基因测序技术的成熟、成本下降、耗时减少,使其得以广泛服务于医学。人们对疾病的认识有了一个新的高度。这已使部分人群受益。例如发现乳腺癌易感基因 *BRCA1*、*BRCA2*,肺癌相关的 *TP53*、*KRAS*、*EGFR*,大肠癌中的 *KRAS* 等。这些有助于疾病的早期预警及诊断,并可设计个体化的治疗方案,提高生存率的同时减少不良反应。但并非所有患者都这么幸运。头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)有着高发病率和死亡率,虽然治疗方法不断改进,即便是在美国,2/3 患者确诊时已属中晚期(Ⅲ~Ⅳ期)<sup>[1]</sup>。因此早期诊断有着重要的临床意义。开发能早期诊断并有效判断预后及疗效的生物标记物,仍是目前头颈肿瘤临床研究的重要目标。目前对于 HNSCC 的早期诊断及预后判断的探索,主要从以下几个方面。

以个人基因组学信息为基础,结合蛋白质组学、代谢组学等相关内环境信息,为患者量身设计出最佳的个体化治疗方案,以期达到治疗效果最大化而不良反应最小化的目的。

### 1 基因水平的改变

肿瘤是一种基因慢性累积性改变而导致的疾病,分为癌基因突变和抑癌基因的突变。基于下一代测序技术(next-generation sequencing, NGS)的变革,使我们有条件更深入地掌握了肿瘤分子背

景。头颈部的肿瘤绝大部分起源于上呼吸-消化道黏膜,是鳞状细胞癌(HNSCC)。下面我们将综述最新的 HNSCC 相关癌基因和抑癌基因的研究成果,提示 NGS 在肿瘤的个体化诊断、治疗中的潜力。NGS 证实了以往的研究发现的 HNSCC 基因突变数据。突变的基因有 *TP53*(67.5%的病例)、*CDKN2A*(16.7%的病例存在突变,27%的病例基因缺失)、*PIK3CA*(16.5%病例有突变,16%存在扩增)。*EGFR*、*PTEN* 和 *HRAS* 也在一小部分患者中测到<sup>[2-5]</sup>。除此之外,还有一些新的发现:

**NOTCH 基因家族:** *NOTCH* 家族成员是一个高度保守的跨膜受体家族。Notch 信号通路在进化上高度保守,广泛存在于脊椎动物和无脊椎动物体内,参与细胞间的联系及调节鳞状分化。Notch 受体与配体结合后被金属蛋白酶家族及解聚素剪切释放于胞外,再被细胞以胞饮的形式内吞,通过一系列级联反应后抑制下游基因转录,如细胞周期蛋白 *cyclinD1*、*c-myc* 等的表达,进而影响细胞增殖、分化。Notch1 信号通路在肿瘤微环境中可发生异常活化,而参与恶性肿瘤的发生、发展。在中国人的口腔鳞状细胞癌中可见 *NOTCH* 的突变<sup>[6]</sup>。但在高加索人患者中罕见 *NOTCH* 变异。*NOTCH1* 基因的突变在 HNSCC 中位列第 3。约有 8%~15%的患者 *NOTCH1* 突变,5%的病例 *NOTCH2* 突变,4%的病例 *NOTCH3* 突变<sup>[2-5]</sup>。有些病例虽然没有 *NOTCH* 基因突变,但 *NOTCH* 基因拷贝数及 *NOTCH* 受体的表达异于正常<sup>[7]</sup>。

**TP53:** 凋亡相关基因 *TP53* 为抑癌基因,编码

<sup>1</sup> 第二军医大学附属长海医院耳鼻咽喉头颈外科(上海, 200433)

△ 审校者

通信作者:郑宏良, E-mail: zheng\_hl2004@163.com

p53 肿瘤蛋白,调节细胞周期、防止细胞发生癌变。*CASP8* 调控细胞凋亡的过程。*TP53*、*CASP8* 基因的突变也参与了多种恶性肿瘤的发生发展, Demehri 等<sup>[5]</sup>报道 HNSCC 患者中,约有 62% 患者有 *TP53* 突变,8% 有 *CASP8* 突变。凋亡减少导致细胞呈现增殖优势及化疗药物抗性。最新的研究发现,在极其罕见的肿瘤亚型 CNAs(copy number alterations, CNAs)中,富集 *CASP8* 及 *HRAS* 突变<sup>[8]</sup>。

其他抑癌基因:NGS 研究揭示了数个 HNSCC 中之前没有被提到的基因,如 *FBXW7*<sup>[2,9]</sup>。*Fbxw7* 是一种泛素连接酶,在调控成体干细胞的静止、增殖和分化方面有重要作用。在骨肉瘤、宫颈癌、乳腺癌、肝癌、结肠癌、胃癌等疾病中可单独作为预后的一种生物标记物<sup>[10-11]</sup>。*FBXW7* 表达下降意味着病理分级升高、血管淋巴侵犯、淋巴结转移增加。有趣的是 *FBXW7* 蛋白的靶标中有一个就是 *NOTCH*。因此设想,*FBXW7* 可能是通过 *NOTCH* 调节鳞状细胞的分化<sup>[12]</sup>。

## 2 表观遗传学改变

研究肿瘤表观遗传学方面的改变似乎比查找“致病基因”更具现实意义。首先,表观遗传学改变是可逆的,又是可遗传的。其次,也符合自然选择规律。已有研究表明,表观遗传学的改变,贯穿于肿瘤发生、发展的整个过程<sup>[13]</sup>。其中以基因甲基化为主。科学家们进行了大量的研究,部分结果相互印证,但侧重点又各不相同。目前表观遗传学方面的改变已被尝试应用于肿瘤的早期诊断及预后。

### 2.1 早期诊断

Gaykalova 等<sup>[14]</sup>检测了原发 HNSCC 的总体基因组表观遗传学改变,试图发现新的、有肿瘤特异性的异常生物标记基因。其中差异最大的 37 个基因,在肿瘤组织中均有明显的启动子甲基化,正常组织中无此现象。其中最显著的 3 个基因 *ZNF14*、*ZNF160*、*ZNF420* 甲基化改变,在肿瘤原发灶及唾液中特异性是 100%,相对于正常组织。他们认为 *ZNF* DNA 甲基化可协同其他生物标记用于高危患者的检测和随访。

Umair 等<sup>[15]</sup>认为,*FOXM1* 干扰了干细胞的分化,因此推测 *FOXM1* 可能在肿瘤细胞的发生中起到了关键性的作用。为了研究 *FOXM1* 对表观遗传学变化的影响及基因表达中的作用,分别对人角质形成细胞、鳞状细胞癌细胞系、头颈部鳞状细胞癌活检组织,进行了全基因组启动子甲基化研究。发现 *FOXM1* 表达上调,可诱导全基因组低甲基化,这或许可以作为一个肿瘤生物标记及治疗的切入点。

### 2.2 预测转移风险

高度甲基化是动态调节基因表达的一种重要

机制,也与肿瘤转移密切相关。Pierini 等<sup>[16]</sup>检测了 100 例喉鳞状细胞癌患者的 *CDKN2A/p16*、*MGMT*、*MLH1* 及 *DAPK* 基因启动子甲基化程度,结果它们的甲基化率分别是 60.8%、47.4%、46.4% 和 42.3%。他们还发现,吸烟程度重的患者,*CDKN2A/p16* 甲基化率高。*CDKN2A* 及 *MLH1* 的甲基化与是否有淋巴结转移相关。因为启动子甲基化造成 *p16* 及 *MLH1* 相关通路功能失调,使肿瘤更具侵袭性。

### 2.3 预测治疗效果

Steinmann 等<sup>[17]</sup>发现 HNSCC 中,下列基因的启动子甲基化率高:*p16* (60%),*MGMT* (53%),*DAPK* (67%),*RARβ* (75%),*MLH1* (69%),*CDH1* (43%),*RASSF5* 和 *MST1* (96%)。病理分级越高、分化越差,甲基化率越高。且在肿瘤组织及肿瘤细胞系中,情况相似。全部患者中 *RASSF4* 甲基化率虽仅有 13%,但在复发的患者中为 23%,无复发患者为 0。

还有关于 DNA 甲基化与肿瘤放疗敏感性关系的研究。Brieger 等<sup>[18]</sup>在离体研究中以 5-氮胞苷处理 HNSCC 细胞后,发现肿瘤抑制基因 *HIC1* 甲基化程度降低,伴放疗敏感性增加,而凋亡、迁移等功能不受影响。

### 2.4 甲基化与疾病的预后

Supic 等<sup>[19]</sup>对 37 例口腔鳞状细胞癌手术切缘组织学阴性的标本进行了研究。他们选择的基因包括细胞周期分子 *p16*, 凋亡分子 *DAPK*、*RASSF1A*, WNT 信号通路分子 *APC*、*WIF1*、*RUNX3*, 细胞黏附分子 *E-cadherin* 及 DNA 修复酶 *MGMT*、*hMLH1*。发现阴性切缘病例中基因启动子甲基化仍是高频率事件。37 例病例中,至少 27 例有 1 种以上基因的启动子高度甲基化。尤其是 *DAPK* 启动子高度甲基化与低生存率有关。

不同基因甲基化对应的肿瘤的组织学特征与生物学特性亦不相同。*DCC* 的高度甲基化与口腔鳞状细胞癌骨转移相关并且提示预后差。Weiss 等<sup>[20]</sup>发现, HNSCC 中 *TCF21* 基因甲基化频率显著高于扁桃体良性肿瘤、无尼古丁成瘾的肿瘤患者、HPV 阳性肿瘤患者,以及 *CDKN2A/p16* 过表达的患者。

目前对 DNA 甲基化的研究几乎涵盖了肿瘤研究的全部领域:早期诊断、预后、与淋巴转移和远处转移的关系、疗效预测等。虽然内容丰富,结果可喜,但均处于实验室阶段。

## 3 肿瘤代谢

肿瘤细胞有独特的代谢特点。通常,真核细胞在有氧的情况下通过糖的氧化磷酸化来获得能量,只有在缺氧才发生糖酵解,这样可以最大限度地利用能量。而肿瘤细胞不论是否有氧都主要依靠糖

酵解方式进行能量代谢,消耗大量葡萄糖并伴有乳酸的产生,这一现象称为有氧糖酵解,是德国科学家 Otto Warburg 发现的,故又称为 Warburg 效应。虽然一分子葡萄糖通过糖酵解途径生产的 ATP 较少,但考虑到通过磷酸戊糖途径,更有利于核酸的合成、氨基酸的生成、以及脂膜的形成,就可解释这种代谢方式更有利于肿瘤细胞的增殖<sup>[21]</sup>。成功地将肿瘤的这一代谢特点应用于临床的例子是正电子发射计算机断层扫描,即 PET-CT<sup>[22]</sup>。PET-CT 已广泛应用于肿瘤早期诊断、排查远处转移灶及判断预后。

利用肿瘤代谢特点进行的研究还有以下几个方面。

### 3.1 代谢酶的不同

葡萄糖转运蛋白(glucose transports, GLUTs)能协助葡萄糖透过脂质膜进入胞内。肿瘤细胞中, GLUTs 表达量增加。GLUT1 是葡萄糖转运蛋白中与 HNSCC 关联度最大的一种。Baer 等<sup>[23]</sup>研究了 48 例喉鳞状细胞癌病例,发现所有病例均表达 GLUT1,而 GLUT3 阳性的病例分化及预后均差。Estilo 等<sup>[24]</sup>的研究发现 GLUTs 表达量的增加与肿瘤的大小、浸润程度、病理分期有关,可能是因为增加了 GLUTs 肿瘤细胞的葡萄糖供给。

### 3.2 代谢产物的不同

代谢产物对肿瘤发生的影响,不仅仅是细胞生长的副产物。代谢产物可视为一种信号分子。LPS 刺激骨髓源性的巨噬细胞产生琥珀酸,从而能诱导 IL-1 $\beta$  的分泌。而乳酸能独立于缺氧单独刺激缺氧诱导因子(HIF1)。Brizel 等<sup>[25]</sup>发现活检标本中乳酸水平虽然与 T、N 分期无关,但肿瘤中高乳酸水平预示着即便无远处转移,平均生存时间也会减少 2 年。Quenne 等<sup>[26]</sup>也证实了这一点:肿瘤组织中乳酸水平比正常组织高,且与生存率相关。

甘氨酸的代谢产物肌氨酸可作为肿瘤的标志物,外源性增加肌氨酸降解酶,可使良性的前列腺细胞转变为恶性表型。

### 3.3 肿瘤代谢微环境对机体的影响

多个癌基因和抑癌基因参与肿瘤代谢的改变。缺氧、炎症、代谢氧化及应激均可活化 HIF1。HIF1 同源二聚体在缺氧环境下是稳定的。HIF1 似乎是在 Warburg 效应中起重要作用。虽然 HIF1 只在缺氧条件下稳定,而 Warburg 效应是指即使在正常条件下也进行高度的糖酵解。肝癌细胞中 HIF1 有高活性,并且它能下调 GLUT1,它是肝癌治疗中的潜在抑制剂。

抑癌基因 P53 活跃度降低将导致 Warburg 效应,它能正向调节酶的表达。CO<sub>2</sub> 能负向调节关键的糖酵解 PM 酶。

以上这些说明肿瘤驱动基因的改变能影响代

谢。多种基因及蛋白参与了肿瘤代谢的改变。正常情况下脂肪酸的碳进入三羧酸循环,被合成门冬氨酸、尿苷酸最后参与形成 DNA。Schoors 等<sup>[27]</sup>发现当上皮细胞缺乏 CPT1a(一种脂肪酸氧化限速酶)时,既不会造成能量代谢的危机也不会引起氧化还原失衡,但会导致 DNA 复制时的从头合成受损。动物实验可见阻断 CPT1 能抑制病理性的眼部新生血管形成。

### 4 蛋白标志物

目前大多数头颈部肿瘤蛋白标志物尚因为其灵敏度及特异性不足只能作为辅助性的临床诊断方法。头颈部肿瘤的体液检测物包括血清和唾液。唾液检测相对于血清检测有其独到的优越性。唾液中的组织来源于三大唾液腺,并含口咽部的上皮组织,可相对特异性反映头颈肿瘤发生情况。因为途经肿瘤床,虽然唾液检测不能定位肿瘤,但可提示患者处于危险的境地。唾液中的 IL-8 及黑色素瘤相关基因(MAGE)检测,有较好的敏感性、特异性,且便捷,目前已标准化。SahebJamee 等<sup>[28]</sup>研究了唾液中的 IL-8 mRNA,结果表明肿瘤组显著高于对照组。当然,作为生物标记,其特异性、敏感性有待进一步研究。

金属蛋白酶(metalloproteinases, MMPs)是一种蛋白水解酶,能降解细胞外基质,有助于肿瘤细胞转移。Kuropkat 等<sup>[29]</sup>的研究表明 HNSCC 患者血清中 MMP-3、MMP-8、MMP-9 有显著升高。但还有其他研究认为,需要重新衡量其区分新生物良恶性的能力。

角蛋白-17(cytokeratin, CK-17)在口咽鳞状细胞癌中也有过表达。有研究表明 40% 的患者有 CK-17 mRNA 的过表达,但他们检测的是肿瘤组织,而不是唾液或血清<sup>[30]</sup>。

也有人试图从 MicroRNA(miRNA)的角度研究肿瘤组织与正常组织的差异<sup>[31]</sup>,结果发现口咽鳞状细胞癌患者唾液中的 miR-125a 及 miR-200a 的水平降低,但缺乏特异性,敏感性也不足。

### 5 结论

肿瘤的发生发展是一个多因素、多步骤、长期、慢性、渐变的过程。人们从生活常识中总结出:健康的生活方式能防癌抗癌。这一生活经验已有科学研究的支持<sup>[32-33]</sup>。因此可以大胆推测:表观遗传学的改变可以更早期地预警肿瘤。美国国立卫生研究院根据国情咨文制定的工作框架,包括收集 100 000 人的数据,将基因组数据与临床数据、生活信息有机的结合起来,使医生迅速地了解和利用这些数据,以利发现个性化的疾病诊断和治疗的潜力分子。肿瘤的早期诊断要依靠生物学信息大数据的支持。数据应包括:个体的基因组、代谢组学和生物学样本信息,及相对应的健康信息。即遗传信

息加个人生活信息(卡路里消耗量/环境辐射量、代谢情况等)加临床信息(动态的实验室检测结果、核磁共振扫描等)。具备了以上这些,精准医疗的前景是美好的:精准地早期预警、精准地干预、精准地判断预后。真正达到所谓“上医治未病”。

#### 参考文献

- [1] MYDLARZ W K, HENNESSEY P T, CALIFANO J A. Advances and perspectives in the molecular diagnosis of head and neck cancer[J]. *Expert Opin Med Diag*, 2010, 4: 53—65.
- [2] CLEVERS H, NUSSE R. Wnt/ $\beta$ -Catenin signaling and disease[J]. *Cell*, 2012, 149: 1192—1205.
- [3] CONLEY B A, DOROSHOW J H. Molecular analysis for therapy choice: NCI MATCH[J]. *Semin Oncol*, 2014, 41: 297—299.
- [4] CONTICELLO S G. The AID/APOBEC family of nucleic acid mutators[J]. *Genome Biol*, 2008, 9(6): 229.
- [5] DEMEHRI S, TURKOZ A, MANIVASAGAM S, et al. Elevated epidermal thymic stromal lymphopoietin level establish an antitumor environment in the skin[J]. *Cancer Cell*, 2012; 22: 494—505.
- [6] GAO J, ASKOY B A, DOGRUSOZ U, et al. Integrative analysis of complex cancer genomics and clinical profiles using the cBioportal[J]. *Sci Signal*, 2013, 6: p11.
- [7] FANJUL-FERNANDEZ M, QUESADA V, CABANILLAS R, et al. Cell-cell adhesion genes CTNNA2 and CTNNA3 are tumour suppressors frequently mutated in laryngeal carcinomas[J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2531.
- [8] IZUMCHENKO E, SUN K, JONES S, et al. Notch1 mutations are drivers of oral tumorigenesis[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2015, 8: 277—286.
- [9] KALLIONIEMI O P, KALLIONIEMI A, SUDAR D, et al. Comparative genomic hybridization: A rapid new method for detecting and mapping DNA amplification in tumors[J]. *Semin Cancer Biol*, 1993, 4: 41—46.
- [10] LI Z, XIAO J, HU K, et al. FBXW7 acts as an independent prognostic marker and inhibits tumor growth in human osteosarcoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2015, 16: 2294—2306.
- [11] XU Y, YU J, LIU T, et al. Loss of FBXW7 is related to the susceptibility and poor prognosis of cervical squamous carcinoma[J]. *Biomarkers*, 2016, 21: 379—385.
- [12] KANEDA Y, SHIMAMOTO H, MATSUMURA K, et al. Role of caspase 8 as a determinant in chemosensitivity of p53-mutated head and neck squamous cell carcinoma cell lines[J]. *J Med Dent Sci*, 2006, 53: 57—66.
- [13] WORSHAM M J, STEPHEN J K, CHEN K M, et al. Delineating an epigenetic continuum in head and neck cancer[J]. *Cancer Lett*, 2014, 342: 178—184.
- [14] GAYKALOVA D A, VATAPALLI R, WEI Y, et al. Outlier analysis defines zinc finger gene family dna methylation in tumors and saliva of head and neck cancer patients[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0142148.
- [15] UMAIR A, TARAKJI B, IBRAHIM A, et al. Quantitative study of epigenetic signature in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Turk J Med Sci*, 2015, 45: 372—386.
- [16] PIERINI S, JORDANOV S H, MITKOVA A V, et al. Promoter hypermethylation of CDKN2A, MGMT, MLH1, and DAPK genes in laryngeal squamous cell carcinoma and their associations with clinical profiles of the patients[J]. *Head Neck*, 2014, 36: 1103—1108.
- [17] STEINMANN K, SANDNER A, SCHAGDARSUREN-GIN U, et al. Frequent promoter hypermethylation of tumor-related genes in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oncol Rep*, 2009, 22: 1519—1526.
- [18] BRIEGER J, MANN S A, PONGSAPICH W, et al. Pharmacological genome demethylation increases radiosensitivity of head and neck squamous carcinoma cells[J]. *Int J Mol Med*, 2012, 29: 505—509.
- [19] SUPIC G, KOZOMARA R, JOVIC N, et al. Prognostic significance of tumor-related genes hypermethylation detected in cancer-free surgical margins of oral squamous cell carcinomas[J]. *Oral Oncol*, 2011, 47: 702—708.
- [20] WEISS D, STOCKMANN C, SCHRODTER K, et al. Protein expression and promoter methylation of the candidate biomarker TCF21 in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2013, 36: 213—224.
- [21] JONES W, BIANCHI K. Aerobic glycolysis: beyond proliferation[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 227.
- [22] GOURIN C G, WATTS T L, WILLIAMS H T, et al. Identification of distant metastases with positron-emission tomography-computed tomography in patients with previously untreated head and neck cancer[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118: 671—675.
- [23] BAER S, CASAUBON L, SCHWARTZ M R, et al. Glut3 expression in biopsy specimens of laryngeal carcinoma is associated with poor survival[J]. *Laryngoscope*, 2002, 112: 393—396.
- [24] ESTILO C L, OC P, TALBOT S, et al. Oral tongue cancer gene expression profiling: Identification of novel potential prognosticators by oligonucleotide microarray analysis[J]. *BMC Cancer*, 2009, 9: 11.
- [25] BRIZEL D M, SCHROEDER T, SCHER R L, et al. Elevated tumor lactate concentrations predict for an increased risk of metastases in head-and-neck cancer[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001, 51: 349—353.
- [26] QUENNET V, YAROMINA A, ZIPS D, et al. Tumor lactate content predicts for response to fractionated irradiation of human squamous cell carcinomas in nude mice[J]. *Radiother Oncol*, 2006, 81: 130—135.
- [27] SCHOORS S, BRUNING U, MISSIAEN R. Fatty

- acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells[J]. *Nature*, 2015, 520:192-197.
- [28] SAHEBJAMEE M, ESLAMI M, ATARBASHIMOGHADAM F, et al. Salivary concentration of TNF-alpha, IL-1 alpha, IL-6, and IL-8 in oral squamous cell carcinoma[J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008, 13:E292-295.
- [29] KUROPKAT C, PLEHN S, HERZ U, et al. Tumor marker potential of serum matrix metalloproteinases in patients with head and neck cancer[J]. *Anticancer Res*, 2002, 22:2221-2227.
- [30] LEE K D, LEE H S, JEON C H. Body Fluid Biomarkers for Early detection of head and neck squamous cell carcinomas[J]. *Anticancer Res*, 2011, 31:1161-1168.
- [31] PARK N J, ZHOU H, ELASHOFF D, et al. Salivary microRNA: Discovery, characterization, and clinical utility for oral cancer detection[J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15:5473-5477.
- [32] YUASA Y, NAGASAKI, AKIYAMA Y, et al. DNA methylation status is inversely correlated with green tea intake and physical activity in gastric cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124:2677-2682.
- [33] ZENG H, IRWIN M L, LU L, et al. Physical activity and breast cancer survival: an epigenetic link through reduced methylation of a tumor suppressor gene L3MBTL1[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2012, 133:127-135.

(收稿日期:2017-08-22)

## 口咽肌锻炼治疗 OSAHS 的系统回顾

吴丽媚<sup>1</sup> 吴宣富<sup>2</sup> 于征淼<sup>2</sup> 刘叶<sup>2</sup>

[关键词] 口咽肌锻炼;睡眠呼吸暂停低通气综合征,阻塞性

doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.22.019

[中图分类号] R563.8 [文献标志码] A

### Systematic review on orofacial myofunctional therapy to treat obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

**Summary** Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is an important risk factor for cardiovascular and cerebrovascular diseases. The widespread collapse of the airway, which can't maintain its normal position and structure, is an important cause of OSAHS. Noninvasive ventilator-assisted ventilation is the preferred treatment for OSAHS, but there are shortcomings of poor compliance. Orofacial myofunctional therapy (OMT) is a noninvasive, simple, low-cost, low-risk therapy that is expected to replace noninvasive ventilator-assisted ventilation to a certain extent. So far, there is little Chinese literature on OMT, especially no training methods in Chinese version. Therefore, this paper systematically reviewed anatomical abnormalities and pathology of OSAHS, possible treatment mechanism of OMT and related research progress. And we translated two kinds of training method of OMT (Guimarase's and Hemmat Baz's) into Chinese for researchers and clinicians' reference, which is widely cited in foreign literature.

**Key words** orofacial myofunctional therapy; sleep apnea-hypopnea syndrome, obstructive

流行病学调查显示,OSAHS与心衰、脑梗塞、高血压、糖尿病、猝死、心律失常等疾病的发生具有强相关性。持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)已经写入缺血性脑卒中<sup>[1]</sup>和心衰<sup>[2]</sup>的指南,目前是OSAHS的首选疗法。OSAHS的治疗还包括控制体重、采取适当的睡眠体位等基础治疗。此外,还有手术、口腔矫治器、体位疗法、药物等疗法<sup>[3]</sup>,但仍存在依从性差、疗效不确定、术后容易复发等缺点。口咽肌锻炼(orofacial

myofunctional therapy, OMT)是一种重要的替代疗法,对上气道具有直接刺激作用。目前有关OMT研究的中文文献数量较少,尤其是未见其锻炼方法的中文翻译版本。本文系统回顾OMT治疗OSAHS的文献,并将在外文文献中被广泛引用的Guimarase(吉氏)和Hemmat Baz(亨氏)2种口咽肌锻炼方法翻译成中文,以供参考。

#### 1 OSAHS的发生机制

OSAHS是一种多因素的复杂疾病,其关键机制是睡眠时吸气负压导致的上气道部分或完全塌陷。上气道包括鼻腔、咽腔和喉腔,大部分上气道有骨性或软骨性支架,由于咽腔具有进食、发声和

<sup>1</sup> 广州中医药大学第一临床医学院(广州,510405)

<sup>2</sup> 广州中医药大学第一附属医院

通信作者:于征淼, E-mail: yuzhengmiao@yeah.net