

DOI: 10.3969/j.issn.1004-4949.2025.04.041

口腔鳞状细胞癌术后修复颌面部缺损及新型肿瘤标志物的研究进展

阿拉发提·何亚斯丁¹, 姚志涛^{1, 2}

(1. 新疆医科大学第一附属医院(附属口腔医院)口腔颌面创伤正颌外科, 新疆 乌鲁木齐 830054;

2. 新疆维吾尔自治区口腔医学研究所, 新疆 乌鲁木齐 830054)

[摘要] 口腔和颌面部是极其重要的区域, 若这些区域的缺损不能及时修复, 不仅会对语言、咀嚼和吞咽功能造成不良影响, 还会因毁容而引起心理问题。游离软组织皮瓣修复作为恢复患者颌面部缺损的主要方式之一, 目的在于修复因各种原因导致的颌面部缺损, 恢复其相关功能, 改善颌面部美观。口腔鳞状细胞癌肿瘤标志物是癌症早期诊断的重要依据, 早期诊断可以避免肿瘤进一步侵犯周围组织, 缩减手术切除范围, 减少患者颌面部缺损范围。因此, 本文对口腔鳞状细胞癌术后修复颌面部缺损及新型肿瘤标志物的研究进展作一综述, 旨在更好地了解不同软组织皮瓣术在口腔鳞癌根治手术中的应用以及新型肿瘤标志物与口腔鳞癌的关系, 以期能为口腔鳞癌患者的早期诊断与治疗提供临床思路。

[关键词] 软组织皮瓣; 口腔鳞状细胞癌; 肿瘤标志物; 胎盘蛋白11

[中图分类号] R739.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-4949(2025)04-0170-04

Research Progress on the Repair of Maxillofacial Defects After Oral Squamous Cell Carcinoma Surgery and New Tumor Markers

Alafati·Heyasiding¹, YAO Zhitao^{1, 2}

[1. Department of Oral and Maxillofacial Trauma and Orthognathic Surgery, the First Affiliated Hospital (Affiliated Stomatological Hospital) of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang, China;

2. Stomatology Research Institute of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830054, Xinjiang, China]

[Abstract] Oral and maxillofacial regions are extremely important areas. If the defects in these regions cannot be repaired in a timely manner, it will not only have an adverse impact on functions such as language, mastication and swallowing, but also cause psychological problems due to disfigurement. Free soft tissue flap repair, as one of the main methods for restoring maxillofacial defects in patients, aims to repair maxillofacial defects caused by various reasons, restore their related functions, and improve the aesthetics of the maxillofacial region. Tumor markers for oral squamous cell carcinoma are an important basis for its early diagnosis. Early diagnosis can prevent the tumor from further invading surrounding tissues, reduce the scope of surgical resection, and decrease the range of maxillofacial defects in patients. Therefore, this article reviews the research progress on the repair of maxillofacial defects after oral squamous cell carcinoma surgery and new tumor markers, aiming to better understand the application of different soft tissue flap surgeries in radical resection of oral squamous cell carcinoma and the relationship between new tumor markers and oral squamous cell carcinoma, so as to provide clinical ideas for the early diagnosis and treatment of patients with oral squamous cell carcinoma.

[Key words] Soft tissue flap; Oral squamous cell carcinoma; Tumor marker; Placental protein 11

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)起源于口腔内细胞, 涵盖舌头、嘴唇、口腔黏膜、龈下与龈上组织及硬腭,

是最常见口腔癌, 约占所有口腔恶性肿瘤的90%^[1]。治疗常采用手术联合化疗、放疗, 或三者联用。口腔颌面肿瘤外科手术是切除OSCC病灶

第一作者: 阿拉发提·何亚斯丁(1999.3-), 男, 新疆乌鲁木齐人, 硕士研究生, 主要从事口腔鳞状细胞癌方面研究

通讯作者: 姚志涛(1982.6-), 男, 新疆乌鲁木齐人, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事口腔鳞状细胞癌基础与临床研究

的主要方式,因追求根治,切除范围广,是造成口腔颌面部缺损的主要原因。这些术后缺陷的处理至关重要,不仅关乎美学重建,而且对口腔和颌面区域的功能恢复至关重要,口腔和颌面区域是咀嚼、语言和面部表情等各种生理功能不可或缺的一部分。游离皮瓣重建技术如今已成为组织重建手段中的关键组成部分,其原理是从患者身体其他部位切取与缺损部位相似的组织,用以替代被切除或受损的组织。这一技术操作要点在于将皮肤、肌肉或者骨组织连同这些组织所依附的供血血管一同转移至手术创口部位,以此保障移植组织在新位置能够顺利存活并恢复相应功能。尽管近年来OSCC的诊断和治疗有所改善,但晚期OSCC的预后仍然较差,即便进行根治性外科手术,其还会复发。寻找新的生物标志物和治疗靶点对于早期诊断和有效治疗OSCC至关重要。本文聚焦于不同软组织皮瓣修复的特征,以及新型肿瘤标志物与口腔鳞癌的关联展开探讨,旨在为口腔鳞癌的早期诊断与根治性手术提供具有临床参考价值的思路。

1 不同软组织皮瓣修复的特征

软组织皮瓣作为修复颌面部缺损的主要方式之一,按供区不同可分为邻近皮瓣和远端皮瓣两种,邻近皮瓣包括胸大肌皮瓣和刻下岛状皮瓣,远端皮瓣包括股前外侧皮瓣、前臂皮瓣。各类皮瓣均具有不同的优缺点,因此需在详细了解每类皮瓣特征的基础上,严格掌控其在修复中展现出的适应性。

1.1 胸大肌皮瓣 胸大肌位于胸腔的浅部和前部,分为锁骨肌、胸肋肌、腹肌三束。当这些汇合时,插入肱骨大结节,胸肩峰动脉是主要的血液供应。此外,由于胸大肌体积庞大,血管充足,并具有足够的延展性,因此胸大肌成为皮瓣技术发展的目标,特别是在头颈颌面部缺损。Ariyan于1979年率先将胸大肌皮瓣(PMMF)应用于头颈颌面部重建,在随后的30年里,PMMF成为头颈颌面部缺损修复的主要手段^[2]。PMMF安全且优势确切,位置靠近头颈部及颌面部,制取简单,血供佳,成功率高,可作其他皮瓣失败时的替代方案。此外,PMMF能提供足量皮肤和肌肉,保护受区重要血管神经^[3]。对于基础疾病多的老年患者、脏器功能衰竭危重患者、晚期或转移性疾病患者、游离皮瓣失败患者及预期寿命有

限者,PMMF的风险较游离皮瓣低,是更适宜的修复方式^[4]。

1.2 刻下岛状皮瓣 1993年,Martin B等^[5]首次报道了基于面动脉分支-颌下血管的颌下岛状皮瓣。刻下岛状皮瓣可以作为带蒂皮瓣,自由皮瓣或穿支皮瓣,这取决于皮瓣的组成根据口腔内血管吻合情况及重建部位的不同,可分为下带蒂皮瓣、正、上带蒂皮瓣或逆流型。颌下岛状皮瓣虽薄,但可根据受累部位的需要,加入二腹肌前腹肌块或下颌舌骨肌块来增加其厚度。颌下皮瓣具有良好的血管供应和较宽的旋转弓,可用于口腔恶性肿瘤的不同亚位^[6]。胸大肌皮瓣具有明确的血供,可用于口腔软组织缺损的修复,但由于其体积大,不适合女性患者,因此不常采用。考虑到其优缺点,颌下岛状皮瓣可作为口腔恶性肿瘤软组织重建的一种明确选择,临床效果满意。由于岛状皮瓣薄,供区发病率低,与邻近组织匹配良好,在早期口腔恶性肿瘤中首选。颌下岛状皮瓣易于切取,面积较大,手术发病率低,供区视野因术后会被下颌遮挡而可接受,是治疗老年口腔缺损的理想选择,对于皮肤松弛的老年患者,术后还能获得较为美观的颈椎角形态。使用颌下皮瓣治疗口腔癌时,肿瘤安全性是最后一个关键考量因素。尽管既往报道显示^[7],运用颌下皮瓣进行口腔重建不会增加局部复发风险,但皮瓣相关淋巴组织中隐匿转移性疾病的潜在可能性仍不容忽视。为解决这一问题,临床通常采取诸多预防措施,其中术前对IA、IB区淋巴结进行检查必不可少。

1.3 股前外侧皮瓣 自1984年Song等人首次报道游离股前外侧(ALT)皮瓣以来,股前外侧区域已成为软组织重建的首选供区之一。ALT皮瓣以其可靠、通用性强等优点在人体软组织缺损修复中得到越来越广泛的应用^[8]。根据需要皮瓣的设计,ALT皮瓣的厚度和体积可以根据个别的缺陷程度进行调整。ALT皮瓣易获得,可提供大量的肌肉来填充死腔和阔筋膜。这些皮瓣可以制备成单独的脂肪瓣、带髂骨的多岛筋膜瓣和其他复合蒂瓣,以满足口腔颌面缺损的各种要求。前外侧区域的皮下脂肪厚度存在较大差异,可以用于修复需要不同皮瓣厚度的缺陷,因此ALT皮瓣非常适合修复口腔颌面部缺损。ALT皮瓣有一个大而长的血管蒂,血管直径与受体颈部血管相容^[9],可以用作感觉皮瓣,也可以作为血流皮瓣,其中

蒂可以插入四肢的血管间隙之间。由于供体部位离头颈部较远,采用双组入路能够便捷地获取皮瓣。术后供区发病率极低,尤其是可直接闭合的供区,且术后瘢痕不明显。然而,ALT皮瓣也存在一定不足,比如穿动脉的解剖结构存在变异,剥离技术相对复杂。

1.4 前臂皮瓣 前臂皮瓣(PF)由我国学者杨果凡等^[10]于1981年首次提出。如今,PF是头颈部重建手术的主力皮瓣,其解剖结构稳定,血管蒂长,转移灵活,便于与受区血管吻,皮瓣厚度适宜,可恢复颌面外形与功能,且所在区域毛发稀疏,利于颌面外观修复,是修复颌面缺损的理想选择^[11]。然而,PF也存在一些并发症,比如感觉丧失、寒冷不耐受、疼痛和美观不良等,因此对供体部位闭合的要求被认为是该技术的主要缺点之一,尽管保留前臂肌肉组织上的副腱肌腱有助于移植物的移植,但植皮可能会引起伤口愈合时间延长和肌腱暴露等不良后果^[12]。

2 新型肿瘤标志物

2.1 新型肿瘤标志物胎盘蛋白11(ENDOU)的概述 特异性的核酸内切酶(ENDOU)又被称为胎盘蛋白11,ENDOU已被确定为“XendoU家族”的成员,这是一种新的蛋白质类别,包括几种与创始成员XendoU具有显著序列同源性的酶。这种酶是一种两栖动物内核糖核酸酶,参与小核仁RNAs的生物合成,小核仁RNAs是一类参与核糖体生物合成的非编码RNAs。研究发现^[13],ENDOU在多种恶性肿瘤的增值、迁移,上皮间充质转化以及血管生成中起抑制作用,有望作为口腔鳞癌肿瘤标志物。

2.2 ENDOU与口腔鳞状细胞癌的关系 Lou Y等^[14]研究发现,ENDOU是OSCC中miR-663b的直接靶点,并且在OSCC细胞和组织中下调。此外,ENDOU过表达可能会损害OSCC细胞的迁移和增殖,同时刺激细胞凋亡,表明ENDOU具有肿瘤抑制作用。miR-663b与ENDOU在OSCC中的表达呈负相关。在OSCC细胞中,ENDOU过表达对mir-663b诱导的致癌活性产生反作用。Yao Z等^[15]研究的生存分析发现,高表达ENDOU预后较好。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是肿瘤微环境的重要组成部分,经典活化巨噬细胞M1对肿瘤有抑制作用,选择性活化巨噬细胞M2能够通过促进血管再生、淋巴管生成、免疫抑制促进肿瘤的持续或进展^[16]。

有研究表明^[17],ENDOU与肿瘤纯度、肿瘤浸润性巨噬细胞尤其是M2巨噬细胞呈负相关。因此ENDOU在口腔鳞状细胞癌中呈现低表达,过表达的ENDOU能抑制癌细胞的增值以及侵袭,促进癌细胞凋亡,能抑制促进肿瘤进展的选择性活化巨噬细胞M2来调控口腔鳞状细胞癌的发生、发展。

2.3 ENDOU调控的信号通路 内质网应激(ERS)在多种肿瘤中扮演重要角色,对肿瘤细胞具有双面性,可诱发ERS相关凋亡通路,促进肿瘤细胞死亡,抑制肿瘤生长,是细胞凋亡的主要机制之一^[18]。增强子结合蛋白同源蛋白(CHOP)是ERS诱导凋亡的一个关键分子。在内质网应激环境中,CHOP可以下调抗凋亡蛋白Bcl-2,上调促凋亡蛋白Bax表达,从而启动细胞凋亡^[19]。研究发现^[20],ENDOU通过释放uORF元件来促进CHOP mRNA的翻译,因此ENDOU能够调控CHOP的表达而促进肿瘤细胞的凋亡,抑制肿瘤的生长。C-Myc促进肿瘤血管生成和转移^[21]。有学者研究发现^[22],当B细胞过表达ENDOU时c-Myc表达降低,这是因为c-Myc mRNA是潜在的ENDOU底物,与XendoU ssRNA底物一样,c-Myc mRNA也被重组ENDOU结合。由此可推测,ENDOU可通过调控c-Myc的活性来抑制恶性肿瘤中的血管生成以及上皮间充质转化过程。

3 总结

口腔鳞状细胞癌根治性手术是导致口腔颌面部缺损的主要原因之一,会影响患者的功能及美观。因此,OSCC根治术患者术中宜同期行皮瓣修复术,以改善生理功能与颌面部外形。皮瓣术分邻近和远端两种,前者无需血管吻合、成活率高,但缺损大或局部供区有转移灶时不适用;后者组织量大,适合大面积缺损,但需血管吻合,皮瓣坏死率较高。因此术前需综合考虑颌面部缺损面积大小、深浅、周围组织色泽等,从而更好地恢复颌面部美观与功能。近年来,检测与鉴定新型标志物的技术飞速发展,肿瘤标志物在临床肿瘤学领域的应用呈急剧增长态势。随着技术持续进步,以及对机体生理过程和疾病机制认知的不断深化,这一增长趋势仍在延续。如今肿瘤学临床实践重视无症状组早期诊断、正确预后和癌症筛查,肿瘤标志物在癌症诊疗各环节作用愈发重要。

尽管OSCC诊疗有改善，但晚期预后仍差，5年生存率低于50%，寻找新生物标志物和治疗靶点对OSCC早期诊断与有效治疗意义重大。ENDOU能调控c-Myc和CHOP活性抑制肿瘤进展，有望成为恶性肿瘤诊断的生物标志物。

[参考文献]

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Vasques LF, Kwiatkowski FV, Kwiatkowski RV, et al. Versatility of the myocutaneous pectoralis major flap in oncology reconstruction: A literature review and practical application[J]. *J Surg Oncol*, 2024, 130(4): 691-704.
- [3] Opango ADC, Aziz Z, Jaifi A, et al. Pectoral major myocutaneous flap in our practice: about 25 cases[J]. *J Surg Case Rep*, 2024, 2024(7): rjae448.
- [4] Shetty D, Kumar N, Desai AK, et al. Single perforator-based anterolateral thigh flap, the workhorse flap, in oral cancer reconstruction: A tertiary care institution experience[J]. *J Cancer Res Ther*, 2023, 19(5): 1255-1260.
- [5] Martin B, Marchac D, Jacob M, et al. The submental island flap: anatomic study and clinical applications[J]. *Plastic and Reconstructive Surgery*, 1993, 5(92): 867-873.
- [6] Zenga J, Emerick KS, Deschler DG. Submental Island Flap: A Technical Update[J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2019, 128(12): 1177-1181.
- [7] Ouyang SB, Wu ZH, Zhang YP, et al. Comprehensive analysis of risk factors for flap necrosis in free flap reconstruction of postoperative tissue defects in oral and maxillofacial tumors[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 18676.
- [8] Ng RW, Chan JY, Mok V, et al. Clinical use of a pedicled anterolateral thigh flap[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2008, 61(2): 158-164.
- [9] Sun G, Lu M, Hu Q, et al. Clinical application of thin anterolateral thigh flap in the reconstruction of intraoral defects[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2013, 115(2): 185-191.
- [10] 杨果凡, 陈宝驹, 高玉智, 等. 前臂皮瓣游离移植术(附56例报告)[J]. *中华医学杂志*, 1981, 61(3): 139-141.
- [11] Bach CA, Dreyfus JF, Wagner I, et al. Comparison of radial forearm flap and thoracodorsal artery perforator flap donor site morbidity for reconstruction of oral and oropharyngeal defects in head and neck cancer[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2015, 132(4): 185-189.
- [12] Achebe JU, Okwesili OR, Uche EO. Pedicled Radial Forearm Flap in Reconstruction of Complex Defects in the Craniofacial Region[J]. *J West Afr Coll Surg*, 2023, 13(4): 111-115.
- [13] Laneve P, Gioia U, Ragno R, et al. The tumor marker human placental protein 11 is an endoribonuclease[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(50): 34712-34719.
- [14] Lou Y, Ren L, Wang L. Hsa_circ_0049396 inhibited oral squamous cell carcinoma progression by regulating the miR-663b/ENDOU axis[J]. *Genomics*, 2023, 115(1): 110553.
- [15] Yao Z, An W, Tuerdi M, et al. Identification of novel prognostic indicators for oral squamous cell carcinoma based on proteomics and metabolomics[J]. *Transl Oncol*, 2023, 33: 101672.
- [16] Muri J, Chylikova J, Skarda J, et al. The role of tumor-associated macrophages in solid malignancies - an overview of current knowledge[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2022, 166(2): 136-139.
- [17] Xu C, Zhang Y, Shen Y, et al. Integrated Analysis Reveals ENDOU as a Biomarker in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Progression[J]. *Front Oncol*, 2021, 10: 522332.
- [18] Lee HC, Chao HT, Lee SY, et al. The Upstream 1350~1250 Nucleotide Sequences of the Human ENDOU-1 Gene Contain Critical Cis-Elements Responsible for Upregulating Its Transcription during ER Stress[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17393.
- [19] Zhong X, Liu Z, Luo Q, et al. Upregulation of fatty acid synthase in MYC and BCL-2 double-expressor lymphoma[J]. *Oncol Lett*, 2021, 21(4): 245.
- [20] Lee HC, Fu CY, Lin CY, et al. Poly(U)-specific endoribonuclease ENDOU promotes translation of human CHOP mRNA by releasing uORF element-mediated inhibition[J]. *EMBO J*, 2021, 40(11): e104123.
- [21] Lin SH, Wang HK, Yeh KT, et al. c-MYC expression in T (III/IV) stage oral squamous cell carcinoma (OSCC) patients[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 5163-5169.
- [22] Poe JC, Kountikov EI, Lykken JM, et al. EndoU is a novel regulator of AICD during peripheral B cell selection[J]. *J Exp Med*, 2014, 211(1): 57-69.