

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.201706024

· 综述 ·

# 人乳头状瘤病毒相关头颈部肿瘤发病机制研究进展

曹 宸<sup>1</sup>, 卢琳琳<sup>2</sup>, 陈合新<sup>1</sup>

(1. 中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科, 广东 广州 510080; 2. 广州中医药大学国际中医药转化研究所, 广东 广州 510006)

**关键词:** HPV; 头颈部肿瘤; 头颈部鳞癌; 癌蛋白; miRNA

**中图分类号:** R730.2; R739.91 **文献标识码:** C [中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2017, 23(6): 594-598]

头颈部范围包括颅底到锁骨上、颈椎前区域; 头颈部肿瘤主要指有类似解剖位点和起源位点的肿瘤, 包括: 口腔、鼻腔、咽部、喉部、唾液腺及局部淋巴结等肿瘤<sup>[1]</sup>。其中, 头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)是最常见的起源于鳞状上皮的头颈部恶性肿瘤。HNSCC作为全球第六大人类原发性肿瘤, 全球每年发病人数达500 000人, 总体5年存活率不高于50%<sup>[2]</sup>。

HNSCC主要诱因包括吸烟、酗酒、病毒感染、不良的口腔卫生或饮食习惯等<sup>[3]</sup>; 近几年, 随着就诊患者吸烟、酗酒及其他不良习惯等发生事件的减少, 人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染逐渐成为头颈部肿瘤患者主要的致病原因。1983年, Syrjanen等<sup>[4]</sup>在口咽癌中首次发现HPV感染证据后, 近几年, 越来越多的研究发现, 不同人种的头颈部肿瘤均有一定程度的HPV病毒感染: 2014年, Parfenov等<sup>[5]</sup>在以欧美地区头颈部肿瘤患者为主要对象的大病例研究中通过高通量测序发现43.7%患者有HPV感染; 而我国, 赫迪等<sup>[6]</sup>学者也在喉癌及癌旁组织中分别检测到HPV感染, 病毒检测率分别为35%、30%。因此, 在全球范围内HPV病毒均为引起头颈部肿瘤的一项重要原因。除此之外, 大量临床研究发现, HPV感染阳性的头颈部肿瘤患者对放射治疗具有较高的敏感性, 推测原因可能为HPV病毒导致宿主细胞DNA损伤, 损伤后异常修复、细胞周期异常及信号通路改变<sup>[7-8]</sup>。因此, 本综述将对HPV在头颈部肿瘤中具体致病机制进行进一步总结, 以期为后续的头颈部肿瘤疾病管理及治

疗方法的选择提供有效依据。

## 1 HPV病毒结构及主要亚型

HPV属于双链闭环DNA病毒, 分上游调控区(upstream regulatory region, URR), 早基因开放阅读区(early region, E)和晚基因开放阅读区(Later region, L), 所有遗传信息均位于同一条模板链上。URR区主要包含DNA复制起始点(ori), 前E6基因的主要启动子, 多种转录因子、增强子及肿瘤抑制因子; E区编码E1、E2、E4、E5、E6、E7等早期蛋白; L区编码主要衣壳蛋白L1和次要衣壳蛋白L2。E区与L区末端均有多聚腺苷酸位点, 具有高度保守性。在病毒利用宿主细胞基因组进行HPV DNA复制增殖过程中, E1、E2直接参与病毒DNA的复制并控制其他病毒基因的转录<sup>[9]</sup>。E6、E7癌蛋白主要通过抑制肿瘤抑制因子、参与信号转导途径、调控体内免疫监视促进病毒DNA扩增; E5癌蛋白协助E6、E7癌蛋白促进病毒基因转录并主导免疫逃避<sup>[10]</sup>; L1、L2参与子代病毒颗粒的组装。

HPV病毒作为一种嗜上皮组织DNA病毒, 具有7 900多对碱基对和179个已知亚型。HPV亚型6、11、16和18首次发现于生殖道上皮病变, HPV6和HPV11被认为是低危型HPV病毒, 主要引起宫颈和上呼吸道的鳞状上皮病变。而HPV16和HPV18被认为是高危型病毒, 并常常导致子宫、口咽、喉等的肿瘤<sup>[11]</sup>。

## 2 HPV参与头颈部肿瘤发生发展的主要致病机制

### 2.1 HPV E6、E7癌蛋白分别调节P53、Rb信号通路

HPV病毒感染机体后, 病毒DNA转录翻译E6、

基金项目: 广东省科技计划项目(2015A03032017); 广州市科技计划项目(201605122049363)。

作者简介: 曹宸, 女, 在读硕士研究生; 卢琳琳, 女, 副教授。曹宸和卢琳琳对本文有同等贡献, 为并列第一作者。

通信作者: 陈合新, Email: chenhexin 9999@126.com。

E7 癌蛋白,分别引起 TP53 基因表达异常和 Rb 通路调节紊乱。

E7 癌蛋白主要通过阻碍正常 P16 蛋白表达引起细胞周期异常导致癌变。E7 癌蛋白可特异性结合 Rb 通路中 cullin 2 泛素连接酶复合物,导致 Rb 和视神经母细胞瘤蛋白 (retinoblastoma protein, Rb) 口袋家族其他成员的破坏和泛素化<sup>[12-13]</sup>。而 Rb 蛋白被 E7 癌蛋白降解将直接导致 E2F 转录因子的活化和 S 期基因的转录。最终导致 p16INK4a 基因产物的过表达。P16 作为一种周期蛋白依赖性激酶 (cyclin-dependent kinases, CDK) 抑制剂,可直接抑制细胞周期蛋白依赖性激酶 4、6,抑制 DNA 损伤的细胞从 G1 期进入 S 期而阻止细胞正常增殖<sup>[14-15]</sup>。

E6 癌蛋白主要影响正常肿瘤蛋白 P53 (tumor protein P53, TP53) 表达引起细胞周期改变。TP53 通路主要通过调节细胞周期与细胞凋亡来控制细胞生长。P53 基因可与细胞周期蛋白结合形成复合体,抑制依赖细胞周期蛋白相关激酶活性,使细胞停滞在 G1 期或直接引起细胞程序性死亡。HPV E6 癌蛋白与胞内泛素连接酶 E6AP3 短亮氨酸共识序列结合后再结合 P53,导致 P53 蛋白与 E6 结合处发生破坏,使 P53 蛋白降解,进而导致 TP53 介导的凋亡作用丧失<sup>[16]</sup>。

然而,在 HPV 感染阴性的头颈部肿瘤中也同时存在 P53 通路的改变。但 HPV 阴性的肿瘤中主要表现为 p16INK4a 基因表达产物的丢失,主要原因与细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂 2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A, CDKN2A) 基因的突变、基因拷贝数丢失与启动子甲基化等相关<sup>[3, 5, 17]</sup>。

## 2.2 HPV 病毒感染造成宿主遗传物质发生突变

在早期二代测序广泛应用之前,头颈部肿瘤被认为是多种变异基因积累的结果,例如:染色体 9p21 的丢失 (CDKN2A 丢失),11q13 扩增 (细胞周期蛋白 D1, cyclin D1) 扩增,表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 基因的过表达及磷酸酶和张力蛋白同源物 (Phosphatase and tensin homolog, PTEN) 基因的失活等均与头颈部肿瘤的发生发展密切相关<sup>[18]</sup>。HPV 感染阳性或阴性的 HNSCC 在突变总数上具有相似性,在突变特异性上则具有明显不同。其中,主要表现为 7 号染色体与染色体 11q 的差异性突变<sup>[19]</sup>。例如:E2F 转录因子 1 (E2F transcription factor 1, E2F1) 扩增可见于 20% 的 HPV 感染肿瘤,罕见于 HPV 阴性肿瘤;TNF 受体相关因子 3 (TNF receptor-associated factor 3,

TRAF3) 基因的缺失可见于 20% 的 HPV 感染肿瘤,罕见于 HPV 阴性肿瘤;EGFR 扩增可见于 15% 的 HPV 感染阴性的头颈部肿瘤,罕见于 HPV 阳性肿瘤<sup>[20-21]</sup>。

后期,二代高通量测序的应用则进一步揭示了 HPV 病毒对头颈部肿瘤患者遗传物质改变的具体内容。2014 年,Parfenov 等<sup>[5]</sup>通过全外显子、RNA 组及全基因组测序对 279 个头颈部肿瘤患者进行 HPV 病毒及宿主遗传物质检测后发现 HPV DNA 可通过与宿主基因或染色体整合引起遗传物质改变,主要整合方式包括:HPV E1、E4 和 E5 基因插入 14 号染色体 RAD51 旁系同源 B (RAD51 Paralog B, RAD51B) 上的内含子 8 中导致 RAD51B 蛋白功能异常;HPV16 DNA 整合入 21 号染色体 E26 转录因子 2 (E26 oncogene homolog 2, ETS2) 外显子 7、8 中导致抑癌蛋白 ETS2 功能异常;HPV DNA 插入核受体亚家族 4 (nuclear receptor subfamily 4, group A, member 2, NR4A2) 中,导致 NR4A2 癌蛋白过量表达;HPV 16 DNA 插入染色体 3、13 号染色体之间异位区域,导致 Krueppel 样因子 5 (krueppel-like factor 5, KLF5)、TP63、肿瘤蛋白 P63 调节 1 类似因子 1 (tumor protein P63 regulated 1 like, TPRG1) 等癌基因或抑癌基因表达异常;HPV DNA 整合同时导致多个基因的甲基化,使宿主细胞表观遗传发生不同的改变。上述遗传物质改变均促进了头颈部肿瘤的进一步发展及恶化。

除此之外,在头颈部肿瘤的治疗与预后等相关研究中,大量临床数据提示 HPV 阳性的 HNSCC 对放射治疗具有高度敏感性,主要推测原因与 HPV 对宿主遗传物质的损伤及宿主损伤后自我修复相关<sup>[7-8]</sup>,其中,Gubanova 等<sup>[22]</sup>提出 HPV 癌基因在宿主细胞中表达可造成启动子甲基化与丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶-1 (serine/threonine-protein kinase 1, SMG-1) 的低表达,二者的异常表达均与放射治疗敏感性较好预后密切相关。其中,启动子甲基化在 Parfenov 等<sup>[5]</sup>的研究中有数据支持,但 SMG-1 改变在放射治疗过程中的作用仍缺乏相应测序证据支撑。但是,毋庸置疑的是 HPV 感染造成的遗传物质改变是头颈部肿瘤致病机制中重要一环,与肿瘤的诊治及预后密切相关。

## 2.3 HPV 参与体内免疫抑制过程

免疫系统在头颈部肿瘤的发生发展过程中扮演着重要角色,免疫缺陷是体内多种肿瘤恶化的重要原因。而抑制性肿瘤蛋白的积累、T 细胞的凋亡与

调节性 T 细胞 (regulatory cells, Treg) 的增加等均会造成体内的免疫缺陷<sup>[23]</sup>。在 HPV 感染的头颈部肿瘤中, E7 癌蛋白起免疫抑制的作用<sup>[24]</sup>。

在 HPV 感染的头颈部肿瘤中, T 辅助细胞及 Treg 细胞均扮演着重角色。Burg 等<sup>[25]</sup>在 HPV 感染口咽癌相关研究中发现当健康个体感染 HPV 病毒时, HPV16 特异性循环 CD4<sup>+</sup>1 型与 2 型 T 辅助细胞与 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞会与病毒早、晚期抗原上表位反应, 促进 CD4<sup>+</sup>1 型、2 型 T 辅助细胞向病毒抗原所在区域迁移。因此, HPV 阳性肿瘤的免疫系统一般会呈现以下特点: 血液中 HPV 早期抗原存在弱 T 细胞应答; 肿瘤浸润淋巴细胞缺乏细胞毒性; 肿瘤浸润淋巴细胞 (tumor-infiltrating lymphocytes, TILs) 在细胞表面表达程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death protein 1, PD-1)、转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) 等; 表达白介素-10 (interleukin 10, IL-10) 的 Treg 细胞数量增加; 局部存在的  $\gamma$  干扰素 (Interferon gamma, IFN $\gamma$ ) 损失和血清 IL-10 的增加等。其中, 值得注意的是, 在 HPV 阳性的口咽癌中, TILs 的高表达一般与较好的生存率有关<sup>[26]</sup>。

而在另一项免疫相关 HPV 阳性头颈部肿瘤研究中, 研究人员通过构建体外病毒感染小鼠模型提出 HPV 病毒也可以通过下调的趋化因子 (C-X-C 基序) 配体 14 (Chemokine (C-X-C motif) ligand 14, CXCL14) 实现抗肿瘤免疫反应的抑制。该研究人员发现恢复 HPV 阳性小鼠口咽癌细胞 CXCL14 的表达可以清除同源小鼠体内具有免疫活性的肿瘤; 同时, CXCL14 在小鼠体内的再表达可显著增加自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞、CD8<sup>+</sup>T 细胞向肿大淋巴结中转移<sup>[24]</sup>。上述实验均充分证实了体内免疫系统参与了肿瘤致病过程, 但该结论仅在小鼠模型中得到验证, 在人体中的作用仍缺乏深入研究。

#### 2.4 HPV 感染与体内 miRNA 的改变

miRNA 是仅有 18 ~ 25 个核苷酸的非编码小 RNA 分子, 可分别与 mRNA 完全或不完全互补配对, 引起 mRNA 的降解或功能停滞, 主要对基因的翻译后调节起重要作用, 在肿瘤的发生与发展过程中可影响肿瘤细胞的分化、增殖和凋亡<sup>[27]</sup>。

高危型 HPV 感染可诱导癌性与抑癌性 miRNA 的异常表达, miRNA 的异常表达常与基因翻译后的异常调节密切相关, 最终引起细胞癌变。Zheng 等<sup>[28]</sup>在研究 HPV 与 miRNA 关系时发现, HPV E6、

E7 癌蛋白可控制转录因子 c-Myc、p53 和 E2F 等转录因子的表达而进一步影响细胞内 miRNA 的表达: E6 通过与 c-Myc 相互作用促进 c-Myc 与人端粒酶逆转录酶 (human telomerase reverse transcriptase, hTERT) 结合, 诱导 hTERT mRNA 转录<sup>[29]</sup>; E7 则可直接结合 Rb 蛋白, 释放 E2F 诱导转录因子 c-Myc 表达。除此之外, E5 癌蛋白与 HPV 感染后 mRNA 的表达也有一定相关性: Greco 等<sup>[30]</sup>在 HPV E5 阳性的角质形成细胞中发现 miRNA-146a 上调、miRNA-203 下调。

除上述癌蛋白引起的宿主体内 miRNA 异常外, Martinez 等<sup>[31]</sup>在比较 HPV 感染阳性与阴性的 HNSCC 中发现还存在 miRNA-363、miRNA-33、miRNA-497 的上调; miRNA-155、miRNA-181a、miRNA-181b、miRNA-29a、miRNA-218、miRNA-222、miRNA-221、miRNA-142-5p 的下调表达。其中, miRNA-363 属于致癌 miRNA-17-92 家族一员, 可能参与突变过程中细胞周期功能障碍<sup>[32]</sup>。但上述 miRNA 异常改变的原因仍有待进一步探索。

而另一方面, 不同的 miRNA 表达对 HPV 病毒致癌功能也有影响。2012 年, Lajer 等<sup>[32]</sup>发现在 HPV 感染阳性的头颈部肿瘤中存在 miRNA-15a 与 miRNA-16 的表达上调; miRNA-195 和 miRNA-497 的表达下调, 而 miRNA-195、miRNA-143 和 miRNA-145 的下调将导致 p53、p63、p73 蛋白的缺失, 有助于 HPV 病毒 E6 癌蛋白的致癌功能<sup>[1,33]</sup>。

### 3 展望

HPV 病毒在头颈部肿瘤的发生发展过程中起到重要作用, 是头颈部肿瘤治疗过程中极具意义的生物分子标志物。目前为止, HPV 引起头颈部肿瘤的研究多集中在 HPV E6、E7 癌蛋白对细胞内信号通路的影响, 但大量临床数据提示, HPV 引起宿主遗传物质的改变、遗传物质翻译后表达异常、病毒对体内免疫环境的影响等均是 HPV 致病的重要机制。目前, 根据 HPV 致病特点, 国内已有针对不同 HPV 亚型的疫苗, 但该疫苗目前主要应用于生殖道肿瘤的防治, 在头颈部肿瘤上仍缺乏相关疫苗的开展与应用。除此之外, Evokes 等<sup>[19]</sup>曾提出根据不同的 HPV 感染状态、吸烟、TMN 分期、肿瘤外转移等临床特征对头颈部肿瘤患者进行进一步分级管理, 选取不同的诊治方式, 将极大增加患者生存率、降低治疗不良反应和副作用。但该方案仍缺乏在不同人种、

不同地域验证的大量数据支持。但不论是为了疫苗制备从而进行疾病的早期防治还是在患病后进行有效的疾病分级管理,HPV 病毒感染作为头颈部肿瘤的重要致病因素,需要更深入的机制研究。

#### 参考文献:

- [1] Wang Y, Wang J, Huang Y. MicroRNAs as new biomarkers for human papilloma virus related head and neck cancers[J]. *Cancer Biomark*, 2015,15(3):213-218.
- [2] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. [J]. *CA Cancer J Clin*, 2011,61(2):69-90, 1.
- [3] Tara S, Jeff B, Yip KW, et al. HPV Associated Head and Neck Cancer:[J]. *Cancers*, 2016,8(8):75.
- [4] Syrjänen KJ, Pyrhönen S, Syrjänen SM. Evidence suggesting human papillomavirus (HPV) etiology for the squamous cell papilloma of the paranasal sinus. [J]. *Archiv Für Geschwulstforschung*, 1983,53(1):77.
- [5] Parfenov M, Pedamallu CS, Gehlenborg N, et al. Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014,111(43):15544-15549.
- [6] 赫迪. 喉癌中 HPV 感染与 EGFR 之间的相关性研究[D]. 大连医科大学, 2012.
- [7] Blitzer GC, Smith MA, Harris SL, et al. Review of the clinical and biologic aspects of human papillomavirus-positive squamous cell carcinomas of the head and neck[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2014,88(4):761-770.
- [8] Begg AC, Stewart FA, Vens C. Strategies to improve radiotherapy with targeted drugs[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011,11(4):239-253.
- [9] Hebner CM, Laimins LA. Human papillomaviruses: basic mechanisms of pathogenesis and oncogenicity [J]. *Rev Med Virol*, 2006,16(2):83-97.
- [10] DiMaio D, Mattoon D. Mechanisms of cell transformation by papillomavirus E5 proteins [J]. *Oncogene*, 2001,20(54):7866-7873.
- [11] 胡凤玲, 余优成. 人乳头状病毒(HPV)与口咽癌相关性的研究进展[J]. *复旦学报(医学版)*, 2013,40(4):482-485.
- [12] Chung CH, Gillison ML. Human papillomavirus in head and neck cancer: its role in pathogenesis and clinical implications[J]. *Clin Cancer Res*, 2009,15(22):6758-6762.
- [13] Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2006,110(5):525-541.
- [14] Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment[J]. *Annu Rev Pathol*, 2009,4(1):49-70.
- [15] Dok R, Nuyts S. HPV Positive Head and Neck Cancers: Molecular Pathogenesis and Evolving Treatment Strategies[J]. *Cancers (Basel)*, 2016,8(4).
- [16] Martinez-Zapien D, Ruiz FX, Poirson J, et al. Structure of the E6/E6AP/p53 complex required for HPV-mediated degradation of p53[J]. *Nature*, 2016,529(7587):541-545.
- [17] Sepiashvili L, Bruce JP, Huang SH, et al. Novel insights into head and neck cancer using next-generation "omic" technologies [J]. *Cancer Res*, 2015,75(3):480-486.
- [18] Perez-Ordóñez B, Beauchemin M, Jordan RC. Molecular biology of squamous cell carcinoma of the head and neck. [J]. *J Clin Pathology*, 2006,59(5):445-453.
- [19] Vokes EE, Agrawal N, Seiwert TY. HPV-associated head and neck cancer [J]. *J National Cancer Institute*, 2015,107(12):v344.
- [20] Hacker H, Tseng PH, Karin M. Expanding TRAF function: TRAF3 as a tri-faced immune regulator [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011,11(7):457-468.
- [21] Rischin D, Young RJ, Fisher R, et al. Prognostic significance of p16INK4A and human papillomavirus in patients with oropharyngeal cancer treated on TROG 02.02 phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2010,28(27):4142-4148.
- [22] Gubanov E, Brown B, Ivanov SV, et al. Downregulation of SMG-1 in HPV-positive head and neck squamous cell carcinoma due to promoter hypermethylation correlates with improved survival [J]. *Clin Cancer Res*, 2012,18(5):1257-1267.
- [23] Economopoulou P, Agelaki S, Perisanidis C, et al. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Ann Oncol*, 2016,27(9):1675-1685.
- [24] Cicchini L, Westrich JA, Xu T, et al. Suppression of antitumor immune responses by human papillomavirus through epigenetic downregulation of CXCL14 [J]. *Mbio*, 2016,7(3):e216-e270.
- [25] Burg VD, Sjoerd H. Immunotherapy of human papilloma virus induced disease [J]. *Open Virology Journal*, 2012,6(1):257-263.
- [26] Ward MJ, Thirdborough SM, Mellows T, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes predict for outcome in HPV-positive oropharyngeal cancer [J]. *Br J Cancer*, 2014,110(2):489-500.
- [27] Lajer CB, Garnaes E, Friishansen L, et al. The role of miRNAs in human papilloma virus (HPV)-associated cancers: bridging between HPV-related head and neck cancer and cervical cancer. [J]. *British J Cancer*, 2012,106(9):1526-1534.
- [28] Zheng ZM, Wang X. Regulation of cellular miRNA expression by human papillomaviruses [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2011,1809(11-12):668-677.
- [29] Liu X, Dakic A, Chen R, et al. Cell-restricted immortalization by human papillomavirus correlates with telomerase activation and engagement of the hTERT promoter by myc [J]. *J Virol*, 2008,82(23):11568-11576.
- [30] Greco D, Kivi N, Qian K, et al. Human papillomavirus 16 E5 modulates the expression of host microRNAs [J]. *PLoS One*, 2011,6(7):e21646.
- [31] Martinez I, Gardiner AS, Board KF, et al. Human papillomavirus type 16 reduces the expression of microRNA-218 in cervical carcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2008,27(18):2575-2582.

- [32] Ventura A. Targeted deletion reveals essential and overlapping functions of the miR-17~92 family of miRNA clusters[J]. *Cell*, 2008,132(5):875-886.
- [33] Boominathan L. The tumor suppressors p53, p63, and p73 are regulators of microRNA processing complex. [J]. *Plos One*, 2012,5(5):e10615. (收稿日期:2017-02-19)
- 
- (上接第588页)
- [12] 廖涛,宋文光,张世平,等. 睡眠呼吸暂停低通气综合征患者影响因素之间的相关性分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2015,21(2):107-110.
- [13] 韦岑,袁伟,吴铨林,等. 快速眼动期睡眠相关氧减程度与改良悬雍垂腭咽成形术疗效的相关分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2016,22(1):62-65.
- [14] 张凤英,程莉雅,牛金明,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者h-UPPP手术前后食管压力的对比分析[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2017,23(2):148-150,154.
- [15] Ambrosini MV, Giuditta A. Learning and sleep; the sequential hypothesis[J]. *Sleep Med Rev*, 2001, 5(6): 477-490.
- [16] 董晓莉,赵忠新,吴维华,等. 468例癫痫患者睡眠期痫样放电与睡眠结构变化分析[J]. *临床神经电生理学杂志*, 2001, 10(4): 208-210.
- [17] Kothare SV, Kaleyias J. Sleep and epilepsy in children and adolescents[J]. *Sleep Med*, 2010, 11(7): 674-685.
- [18] Legros B, Bazil CW. Effects of antiepileptic drugs on sleep architecture: a pilot study[J]. *Sleep Med*, 2003, 4(1): 51-55.
- [19] 李琳婵,李应东. 咳嗽晕厥合并睡眠呼吸暂停综合征1例[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2015,21(6):512-513.
- [20] 杨晓彬,严小玲,翟锦明,等. 咽声反射在阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者临床诊断及手术疗效评价中的应用[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2015,21(5):368-373.
- [21] 陈曦,袁伟,李进让. 重度阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对免疫功能的影响[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*,2015,21(4):304-306.
- [22] 张晓晴,刘聪,赵阳,等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对职业人群工作状态的影响[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2017,23(2):100-104. (收稿日期:2017-06-23)
- 

(上接第593页)

- [46] Zhang D, Chen P, Zheng CH, et al. Identification of ovarian cancer subtype-specific network modules and candidate drivers through an integrative genomics approach[J]. *Oncotarget*, 2015, 7(4):4298-4309.
- [47] Parisot JP, Thorne H, Fellowes A, et al. "Cancer 2015": A prospective, population-based cancer cohort-phase 1: Feasibility of genomics-guided precision medicine in the clinic[J]. *J Personalized Medicine*, 2015,5(4):354-369.
- [48] Shen H. Progress of cancer genomics [J]. *Thoracic Cancer*, 2015,6(5):557-560.
- [49] Zhu Y, Engstrom PG, Tellgren-Roth C, et al. Proteogenomics produces comprehensive and highly accurate protein-coding gene annotation in a complete genome assembly of *Malassezia sympodialis*[J]. *Nucleic Acids Research*, 2017, 45(5): 2629-2643. (收稿日期:2016-12-29)