

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202103075

· 综述 ·

鼻内翻性乳头状瘤发生发展机制的研究进展

李芊颖, 陈合新

(中山大学附属第一医院耳鼻咽喉科医院, 广东 广州 510080)

摘要: 鼻内翻性乳头状瘤(NIP)是鼻腔鼻窦相对较少见的良性肿瘤,随着人们对该疾病的认识和检测技术的发展,近年来其发病率呈上升趋势,因其具有易复发、易恶变、易局部侵犯等恶性肿瘤的特性而备受关注。目前认为NIP的发生及恶变与人乳头状瘤病毒(HPV)密切相关,NIP发生恶变的主要类型是鳞状细胞癌。而NIP复发的关键是手术路径、手术方式的选择以及肿瘤组织的残余。而且还认为因其侵犯骨质,在手术过程中未能完全清除有病变的骨质也是其可能复发的原因。NIP肿瘤组织基因表达的改变、免疫炎症微环境、周围环境中污染物均被认为是NIP的发生发展的易感因素。当前已经有很多对NIP的发生发展机制的研究,但缺乏系统、全面的总结报道。本文将系统性地文献回顾,对NIP的发生发展及作用机制进行总结与分析。

关键词:鼻内翻性乳头状瘤;HPV;基因突变;炎症微环境;手术方式
中图分类号:R739.62

Advances in research on mechanism of development of nasal inverted papilloma

LI Qianying, CHEN Hexin

(Otorhinolaryngology Hospital, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: Nasal inverted papilloma (NIP) is a rare benign neoplasm of nasal cavity and sinus. However, its incidence has been on the rise in recent years with people's understanding of this disease and the development of detective technology. This disease gets a lot of attention for local recurrence, malignant transformation and local invasion. It is believed that the occurrence and malignant transformation of NIP are closely related to human papillomavirus (HPV). Currently, the main type of malignant transformation NIP is considered to be squamous cell carcinoma. In addition, the choices of surgical approach and residual tumor may also play the key role in the cause of NIP recurrence. What's more, because the operator can't totally removed the invasive bones also is the possible reason for recurrence. Other factors, such as the alteration of genic expression, inflammatory microenvironment and pollutants in the surroundings, also have the relationship with the progression of NIP. Although there are many papers to study the mechanism of NIP, but still lack of the systematic and comprehensive reporting. In this paper, a systematic review of the literature will be conducted to summarize and introduce the relevant factors of mechanism of NIP.

Keywords: Nasal inverted papilloma; HPV; Gene mutation; Inflammatory microenvironment; Surgical approach

鼻内翻性乳头状瘤(nasal inverted papilloma, NIP)是鼻腔鼻窦中一种良性上皮源性肿瘤,主要临床病理特征是易复发、易恶变、易局部侵犯且伴骨质破坏。NIP约占鼻乳头状瘤的70%,占全部鼻腔鼻窦肿瘤的0.5%~4%,其恶变率大约为10%^[1]。人群中,NIP患病率为 $0.2/10^5 \sim 0.6/10^5$,男女比例为

3:1~5:1^[2],主要发病人群为中老年男性(30~70岁多见,平均50岁)。NIP在鼻腔中发生于鼻腔外侧与鼻中隔,主要侵犯上颌窦与筛窦;临床主要症状为鼻塞、脓血涕、头痛及嗅觉异常等。目前,手术对肿瘤组织的完整切除是治疗NIP的主要手段,但术后仍有较高的复发率与恶变率^[3]。目前NIP的

基金项目:广州市科技计划(201707010105)。
第一作者简介:李芊颖,女,在读硕士研究生。
通信作者:陈合新,Email:chenhexin9999@126.com

发病、复发及恶变的相关机制没有综合性的分析和总结, 本文将对 NIP 的发病机制及其影响因素进行初步的总结与介绍。

1 NIP 中病毒表达及其影响

1.1 NIP 中病毒感染检测率及影响因素

上个世纪 80 年代, Syrjänen 等^[4]第一次在恶变的 NIP 组织中发现人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV) DNA 片段后, 病毒感染被认为是 NIP 发生发展、复发、恶变的重要影响因素。然而到目前为止, HPV 在 NIP 中的作用还尚未明确, 且国内外报导的 NIP 组织中 HPV 病毒检测阳性率范围极大(0% ~ 100%)^[5-8]。对于高危型的 HPV 和低危型 HPV 在 NIP 发展和恶变过程中的作用仍存在很多争议, 没有明确的说法。不同研究所得的结果均有较大的差异, 有的认为高危型 HPV 与 NIP 的恶变有关, 主要存在于 NIP 相关的鳞状细胞癌(squamous cell carcinoma, SCC)中; 然而低危型 HPV 主要存在于 NIP 病例。还有的学者认为, 低危型 HPV 主要是诱导 NIP 的发生, 然而待被感染的上皮细胞被覆盖后即出现 HPV 逃逸现象, 即出现 HPV(-)。而在恶变的 NIP 中的高危型 HPV 的检测可能与上皮化生后 HPV 继发感染有关^[9]。EB 病毒(Epstein Barr virus, EBV)是传染性单核细胞增多症的病原体, 与鼻咽癌、儿童淋巴瘤有密切关系。有学者提出 EBV 可能也是影响 NIP 发生发展的主要因素, 但目前国内外研究对 NIP 中 EBV 感染证据的报道说法不一, 有的认为 EBV 感染与 NIP 关系不大, 然而 Nukpook 等却认为在泰国的东北部的人群中, NIP 伴随亚急性炎症、急性炎症和不典型增生的病例中均有发现 EBV, 且认为 EBV 与 NIP 的发生和恶变有关, 但该研究的人群比较局限, 且伴不典型增生的 NIP 样本例数较少, 其并没有进一步探讨其相关机制。仍没有明确的发病机制能说明 EBV 在 NIP 中的作用^[10-11]。

针对 NIP 组织内 HPV 的不同检测率, 国内有学者提出主要可能受到研究标本、检测方法、检测标本数目以及其他可能的环境、人口等因素影响^[12]。早期研究标本类型多为石蜡包埋蜡块组织, 时代久远的蜡块组织可造成 HPV DNA 不同程度的降解, 或增加非特异性检测结果; 同样, 早期实验方法多为原位杂交或免疫组化^[13], 相对于聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)和病毒基因的高通量测序等技术, 早期检测手段具有更高的不稳定与不精

确性; 除此之外, 人口的地理分布差异、人种及生活习惯的不同、NIP 的组织异型增生程度不同及对 E5、E6 和 E7 基因产物的变化的了解等对病毒感染的结果均有不同程度的影响。

1.2 病毒感染参与 NIP 发生发展及恶变过程的主要机制

HPV 在 NIP 中的作用过程主要通过其相关癌蛋白与相应肿瘤相关基因的相互作用来启动 NIP 的发展以及恶变。高危型 HPV E6 癌蛋白可通过作用于 TP53 基因而促进肿瘤的发生, E6/UBE3A (E6-AP) 泛素连接酶复合物以 TP53 为靶点进行泛素化及蛋白的降解; 高危型 HPV E6 癌蛋白也可通过激活端粒酶的活性(TERT)从而改变细胞正常粘附与异常增殖状态^[14]。高危型 HPV E7 癌蛋白则可通过阻止视网膜母细胞瘤抑制蛋白(retinoblastoma inhibitory protein, RIP)与转录因子 E2F 的结合而促进细胞周期进展, 启动癌变过程。E2F 可刺激肿瘤抑制因子 p16INK4A 的激活, 形成 D 型细胞周期蛋白复合物, 导致次级磷酸化的 RIP 肿瘤抑制因子的积累及触发细胞周期 G1 期的停滞^[15]。然而在肿瘤细胞中 p16INK4A 的过表达的发生并不仅仅依赖于 HPV 的调控, 还有其他原因可以导致 p16INK4A 的过表达, 而且不依赖于 HPV 的调控^[16]。低危型 HPV E7 癌蛋白则不能诱导 p16INK4A 的相关表达而不能进一步导致癌变反应^[17]。主要通过 HPV E5 癌蛋白增强表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)的活化, 引起有丝分裂增强, 导致上皮细胞不受调控从而导致增殖及肿瘤的发生^[18]。

除 HPV 病毒癌蛋白对肿瘤组织的直接致瘤作用外, 有学者提出 HPV 病毒可通过增加 pAkt 和磷酸化的 S6 核糖体蛋白(Akt/mTOR 信号通路)促进 NIP 中肿瘤细胞增殖, 但具体作用机制暂不明确^[19]。

虽然有研究认为 NIP 恶变后 HPV 的感染率显著增加, 但 NIP 恶变与病毒感染之间的因果关系并未得到确认, 有研究指出 HPV 的作用机制主要是通过其病毒蛋白与肿瘤抑制因子的相互作用在 NIP 的发生、恶变和复发中起作用, 然而也有多项研究均指出 NIP 良性与恶变组织中检测到的 p53 与 p16INK4A 的表达与 HPV 的感染无明显相关性。因此, 针对与 p16INK4A 在 NIP 中的相关上游和下游作用机制的研究和 Akt 信号通路在 NIP 中的作用可能对后续的 HPV 在 NIP 中的作用机制起一定的指导作用。

2 NIP 中常见基因表达的改变及主要作用

NIP 恶变后,可形成相应部位鳞癌、腺癌、黏液表皮样癌、未分化癌、小细胞癌等。其中,鳞癌是最常见恶变类型^[20]。NIP 的恶性转化可能与许多非 HPV 相关机制有关。Udager 等^[21]首次提出在 NIP 和 NIP 相关的 SCC 中,EGFR 突变的检测率分别为 88% 和 77%,进一步检测 EGFR 突变类型发现都存在 EGFR 外显子 19 和外显子 20,但 EGFR 外显子 20 突变最常见。并发现 NIP 和 NIP 相关 SCC 中发现了同样的 EGFR 基因突变类型,也进一步证明了 NIP 与恶变后的 NIP 相关的 SCC 之间的生物学关系。Udager 等^[22]的后续研究还发现 HPV(+) 和 EGFR 基因突变在 NIP 和 NIP 相关的 SCC 中对立存在,且 HPV 感染多为低危型 HPV。研究发现在肺癌中 EGFR 激酶结构域突变的分子靶向治疗已经取得了明确的治疗成果,如今在 NIP 和 NIP 的相关 SCC 中也发现了 EGFR 基因突变的存在,且认为其在 NIP 的发生、恶变过程中起一定的作用,EGFR 可作为 NIP 恶变后的相关靶点治疗方向。Sasaki 等^[23]在对比 EGFR 突变在头颈部肿瘤之间的光谱,发现 EGFR 突变特定存在于 NIP 和 NIP 相关的 SCC 中,在其余头颈部肿瘤中均未见 EGFR 突变的存在。对 EGFR 家族的基因受体和配体在 NIP 和 NIP 相关的 SCC 中的表达进一步研究发现,NIP 组的 ErbB1 和 ErbB2 的 mRNA 和蛋白表达水平在正常组、NIP 组和 NIP 恶变组中逐级递增,且其表达水平与 NIP 发育不良的程度呈正相关^[24]。Sahnane 等^[25]发现存在 EGFR 突变的 NIP 样本更不易恶变且无进展生存期较存在野生型 EGFR 样本长,且认为 LINE-1 低甲基化是 NIP 预后不佳的标志。

除此之外,Yasukawa 等^[26]提出 NIP、NIP 伴不典型增生、NIP 相关鳞癌 3 组标本中基因突变数目明显递增,且三者最主要差异突变基因分别为 *KRAS*、*APC*、*STK11*。与此相反的是,TP53 虽然是最常见基因突变类型,但在三者之间并无明显表达差异。Wang 等^[27]首次发现在大部分的 NIP 样本中程序性细胞死亡因子 4(programmed cell death factor 4, PCDF4)的 mRNA 和蛋白表达水平均下降,且其表达水平与 NIP 的 Krouse 分期有关,然而 PCDF4 的 mRNA 和蛋白在正常的组织样本中过表达,阐述了 PCDF4 在 NIP 的癌前病变中的可能作用。Wang 等^[28]研究中 *FoxM1* 肿瘤基因在 NIP 和 NIP 相关的

SCC 中过表达,mRNA 和蛋白水平均显著上调相较于正常对照组,与其在 NIP 和 NIP 相关的 SCC 的组织学分级有关。证明了 *FoxM1* 在 NIP 和 NIP 的恶变过程中起重要作用。

尽管有多项研究都认为野生型 EGFR 在 NIP 的发生、恶变过程中起主要作用,然而其具体机制仍不明确。但对 NIP 和 NIP 恶变肿瘤中的 EGFR 下游机制的研究,例如:MAPK、PI3K/ATK/mTOR 信号通路的进一步研究,能为 EGFR 在 NIP 中的可能作用机制提供一定的基因学证据。相关的肿瘤基因和肿瘤抑制因子的进一步研究对后续 NIP 作用机制的阐明起重要作用。

3 肿瘤局部炎症微环境在 NIP 发生发展中的作用

国内外学者认为肿瘤局部慢性炎症也是 NIP 发生发展的重要影响因素。主要论据有以下几点:①NIP 的发展与鼻息肉具有一定的相似性,他们均起源于中鼻道,且 NIP 常常伴有鼻息肉的发生,且认为严重的炎症环境可以导致鼻息肉发生过程中的细胞周期失调,导致 NIP 的发生^[29];②有学者认为,持续的炎症感染会导致中性粒细胞胞外诱捕器(neutrophil extracellular traps, NETs)的形成,且 NETs 是唤醒休眠癌细胞中必要的结构,NETs 相关的蛋白酶包括中性粒细胞弹性蛋白酶和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)^[30]。且有研究表明 MMP 是组织重塑过程中的一类关键酶,且在 NIP 增生的固有层与相邻的非增生固有层相比,可见到 MMP-9 炎症细胞显著增高,MMP-9 的细胞重塑作用和 MMP-9 在 NETs 中的唤醒休眠癌细胞的作用可能是导致 NIP 发生、发展的因素之一^[31];③Lou 等^[32]发现在 NIP 和相关的恶变肿瘤中 CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、Foxp3⁺Treg 细胞相对于正常对照组显著增高,并且其受到 CCR4/CCL22 信号趋化和募集 Treg 细胞至肿瘤组织处;④Zhao 等^[33]进一步研究发现 NIP 肿瘤组织局部存在有大量炎症细胞浸润,且主要浸润细胞类型包括嗜酸性粒细胞、嗜中性粒细胞、巨噬细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞,其中嗜中性粒细胞是 NIP 的主要类型。NIP 的体积占位可导致鼻窦鼻腔引流障碍,加重慢性炎症发展;肿瘤局部慢性炎症可为微生物的生长或肿瘤生长因子/介质的表达创造有利的微环境,导致组织重塑至异型增生,从而进一步促进肿瘤发展。

除此之外,Chiu 等^[34-35]在 NIP 肿瘤基底部发现

骨质存在不同程度的骨炎及骨裂缝。Liang 等^[36]认为肿瘤局部组织内的炎症细胞与炎症介质可加重肿瘤附着处骨炎,从而出现骨膜水肿、骨质缺损、编织骨形成等系列骨质改变,最终导致肿瘤向根基部骨质侵入性生长,进而影响术中对肿物的完整切除,造成肿瘤残存。

虽然明确在 NIP 组织中有炎症微环境的存在,且也发现很多炎症因子和炎症细胞在 NIP 组织中的变化,然而炎症微环境在 NIP 中的作用机制尚未清楚。明确 NIP 中的 Treg 细胞等炎症细胞的相关调控因素的改变,将进一步加深对 NIP 发生和恶变的认识。

4 环境污染与 NIP 发生发展的关系

环境因素对许多疾病的发生发展过程均有影响,在 NIP 中环境影响因素也起重要的作用。Ahamed 等^[37-38]认为工作生活环境中的重金属(例如:铜、锌、锂、镉等)游离离子、金属复合物、金属颗粒或难溶性化合物的形式通过呼吸道进入人体,具有一定致癌性。除此之外,人体内的金属毒素也可通过医源性或遗传性途径得到进一步积累,造成组织器官的损伤。金属硫蛋白(metallothioneins, MTs)是细胞内一种富含硫醇的重金属结合蛋白,它可通过结合微量金属离子,进行细胞内金属离子的重新分配,从而避免金属细胞毒性。Starska 等^[39]在 NIP 局部组织中进行 *MT2A* 基因核心启动子区域的-5A/G(rs28366003)单核苷酸多态性进行检测,发现该基因的多态性可明显影响 NIP 组织中的 *MT2A* 基因的表达及体内铜与镉金属的含量,从而影响该肿瘤的进程。而且职业接触有机溶剂也是影响 NIP 发生的影响因素之一^[40]。

5 其他与 NIP 复发相关影响因素

NIP 在鼻腔鼻窦内的根基部和对周围组织的侵犯范围也会影响到 NIP 术后的复发。国外有学者^[41]认为肿瘤根部附着于前组鼻窦,尤其是前内侧角区域(例如:上颌窦、蝶窦)处的肿瘤会影响术中操作,造成术后残留,由于累及上颌窦内侧壁肿物较易残留,且易复发,孔祥春等^[42]进行相关临床实验研究,对比鼻内镜和泪前隐窝入路不同的手术方式对于 NIP 复发的影响,发现泪前隐窝入路行 NIP 切除治疗相比于普通鼻内镜切除,复发率、术后并发

症、术后恢复时间和对鼻腔功能的保留,泪前隐窝入路效果更佳,且差异具有统计学意义。同时,术中切除范围应超过肿物边缘 5 mm 以上,保证肿物的完整切除。除此之外,Katori 等^[43]提出肿瘤上皮鳞状化生及角化过度、上皮有丝分裂指数升高、不伴炎性息肉及上皮中非整倍体细胞数量增多均为影响 NIP 复发的重要因素。

手术路径与治疗方式的选择也是影响 NIP 复发的重要因素。多项研究指出:NIP 手术方式中,内镜手术后复发率明显低于开放性手术或联合路径手术;且目前认为如病变累及上颌窦内侧壁,泪前隐窝入路行 NIP 切除可减少术后复发的几率;初次手术对肿瘤的完整切除后,肿瘤复发率明显低于多次肿瘤切除手术患者;肿瘤根基部广泛分布患者复发率明显高于根基部局限性患者。因此,NIP 的复发主要与术后肿瘤残余有关^[44-45]。

此外,NIP 复发与恶化相关表达的蛋白,例如:Ki-67、survivin 蛋白、Bcl-2、Wnt 蛋白、CCAAT/C/EBPs、C/EBP α 、CK10 蛋白、E-cadherin、 β -catenin 及 PLUNG 等均可作为有一定价值的参考指标,但上述蛋白在 NIP 发生发展中参与的具体作用暂不明确^[41]。

NIP 属于鼻腔鼻窦的良性肿瘤,虽然目前有较多发病机制研究,但均不明确且缺少足够的实验验证。在以后 NIP 的发生发展研究中,除了需要扩大标本量,还需尽快建立 NIP 的原代肿瘤上皮细胞系,以方便进行更多的功能验证。

参考文献:

- [1] von Buchwald C, Bradley PJ. Risks of malignancy in inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses[J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2007, 15(2): 95-98.
- [2] Krouse JH. Endoscopic treatment of inverted papilloma: safety and efficacy[J]. *Am J Otolaryngol*, 2001, 22(2): 87-99.
- [3] 邵隼, 张罗, 韩德民. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤病因学研究[J]. *国际耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2009, 33(1): 27-30.
- [4] Syrjänen S, Happonen RP, Virolainen E, et al. Detection of human papillomavirus (HPV) structural antigens and DNA types in inverted papillomas and squamous cell carcinomas of the nasal cavities and paranasal sinuses[J]. *Acta Otolaryngol*, 1987, 104(3-4): 334-341.
- [5] Kraft M, Simmen D, Casas R, et al. Significance of human papillomavirus in sinonasal papillomas[J]. *J Laryngol Otol*, 2001, 115(9): 709-714.
- [6] Altavilla G, Staffieri A, Busatto G, et al. Expression of p53, p16INK4A, pRb, p21WAF1/CIP1, p27KIP1, cyclin D1, Ki-67

- and HPV DNA in sinonasal endophytic Schneiderian (inverted) papilloma[J]. *Acta Otolaryngol*, 2009, 129(11): 1242-1249.
- [7] Hasegawa M, Deng Z, Maeda H, et al. Human papillomavirus load and physical status in sinonasal inverted papilloma and squamous cell carcinoma[J]. *Rhinology*, 2012, 50(1): 87-94.
- [8] Rooper LM, Bishop JA, Westra WH. Transcriptionally active high-risk human papillomavirus is not a common etiologic agent in the malignant transformation of inverted schneiderian papillomas[J]. *Head Neck Pathol*, 2017, 11(3): 346-353.
- [9] Lawson W, Schlecht NF, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: an analytic overview of the evidence[J]. *Head Neck Pathol*, 2008, 2(2): 49-59.
- [10] 孙彦珍, 袁征, 李珍, 等. 疱疹病毒及人乳头状瘤病毒感染与鼻窦内翻性乳头状瘤的临床关系[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(6): 1368-1370.
- [11] Nukpook T, Ekalaksananan T, Teeramatwanich W, et al. Prevalence and association of Epstein-Barr virus infection with sinonasal inverted papilloma and sinonasal squamous cell carcinoma in the northeastern Thai population[J]. *Infect Agent Cancer*, 2020, 15: 43.
- [12] Zhao RW, Guo ZQ, Zhang RX. Human papillomavirus infection and the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: A meta-analysis[J]. *J Clin Virol*, 2016, 79:36-43.
- [13] Zydroń R, Marszałek A, Bodnar M, et al. The analysis of expression of p16 protein in group of 53 patients treated for sinonasal inverted papilloma[J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2018, 84(3): 338-343.
- [14] Munger K, Baldwin A, Edwards KM, et al. Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis[J]. *J Virol*, 2004, 78(21): 11451-11460.
- [15] Munger K, Jones DL. Human papillomavirus carcinogenesis: an identity crisis in the retinoblastoma tumor suppressor pathway[J]. *J Virol*, 2015, 89(9): 4708-4711.
- [16] Lapak KM, Burd CE. The molecular balancing act of p16 (INK4a) in cancer and aging[J]. *Mol Cancer Res*, 2014, 12(2): 167-183.
- [17] Ndiaye C, Mena M, Alemany L, et al. HPV DNA, E6/E7 mRNA, and p16INK4a detection in head and neck cancers: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1319-1331.
- [18] Venuti A, Paolini F, Nasir L, et al. Papillomavirus E5: the smallest oncoprotein with many functions[J]. *Mol Cancer*, 2011, 10: 140.
- [19] Liu Y, Duan L, Tian J, et al. Role of the Akt/mTOR signaling pathway in human papillomavirus-associated nasal and sinonasal inverted papilloma[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2017, 49(12): 1067-1074.
- [20] Anari S, Carrie S. Sinonasal inverted papilloma: narrative review[J]. *J Laryngol Otol*, 2010, 124(7): 705-715.
- [21] Udager AM, Rolland DCM, McHugh JB, et al. High-frequency targetable EGFR mutations in sinonasal squamous cell carcinomas arising from inverted sinonasal papilloma[J]. *Cancer Res*, 2015, 75(13): 2600-2606.
- [22] Udager AM, McHugh JB, Goudsmit CM, et al. Human papillomavirus (HPV) and somatic EGFR mutations are essential, mutually exclusive oncogenic mechanisms for inverted sinonasal papillomas and associated sinonasal squamous cell carcinomas[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(2): 466-471.
- [23] Sasaki E, Nishikawa D, Hanai N, et al. Sinonasal squamous cell carcinoma and EGFR mutations: a molecular footprint of a benign lesion[J]. *Histopathology*, 2018, 73(6): 953-962.
- [24] Li H, Hu L, Zhang H, et al. ErbB1 and ErbB2 overexpression in patients with sinonasal inverted papilloma and inverted papilloma with squamous cell carcinoma in China[J]. *Acta Otolaryngol*, 2019, 139(12): 1104-1111.
- [25] Sahnane N, Ottini G, Turri-Zanoni M, et al. Comprehensive analysis of HPV infection, EGFR exon 20 mutations and LINE1 hypomethylation as risk factors for malignant transformation of sinonasal-inverted papilloma to squamous cell carcinoma [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(6): 1313-1320.
- [26] Yasukawa S, Kano S, Hatakeyama H, et al. Genetic mutation analysis of the malignant transformation of sinonasal inverted papilloma by targeted amplicon sequencing[J]. *Int J Clin Oncol*, 2018, 23(5): 835-843.
- [27] Wang Y, Ding L, Zhang X, et al. Clinical significance of programmed cell death 4 expression in malignant progression of human nasal inverted papillomas[J]. *Med Oncol*, 2012, 29(4): 2505-2511.
- [28] Wang H, Li H, Hu L, et al. Overexpression of FoxM1 in sinonasal inverted papilloma and associated squamous cell carcinoma [J]. *Am J Rhinol Allergy*, 2019, 33(6): 706-715.
- [29] Robinson S, Tan LW, James C, et al. Do nasal polyps and inverted papilloma have similar disorders in cell cycle regulation[J]. *Am J Rhinol*, 2006, 20(6): 637-640.
- [30] Albregues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice[J]. *Science*, 2018, 361(6409): eaa04227.
- [31] Papon JF, Lechapt-Zalcman E, Abina M, et al. Matrix metalloproteinase-2 and -9 expression in sinonasal inverted papilloma[J]. *Rhinology*, 2006, 44(3): 211-215.
- [32] Lou H, Fang J, Li P, et al. Frequency, suppressive capacity, recruitment and induction mechanisms of regulatory T cells in sinonasal squamous cell carcinoma and nasal inverted papilloma[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0126463.
- [33] Zhao L, Li CW, Jin P, et al. Histopathological features of sinonasal inverted papillomas in chinese patients [J]. *Laryngoscope*, 2016, 126(4): E141-147.
- [34] Chiu AG, Jackman AH, Antunes MB, et al. Radiographic and histologic analysis of the bone underlying inverted papillomas[J]. *Laryngoscope*, 2006, 116(9): 1617-1620.
- [35] Fang G, Lou H, Yu W, et al. Prediction of the originating site of sinonasal inverted papilloma by preoperative magnetic resonance imaging and computed tomography[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*,

- 2016, 6(12): 1221 – 1228.
- [36] Liang N, Huang Z, Liu H, et al. Bone involvement: Histopathological evidence for endoscopic management of sinonasal inverted papilloma[J]. Laryngoscope, 2017, 127(12): 2703 – 2708.
- [37] Ahamed M, Alhadlaq HA. Nickel nanoparticle-induced dose-dependent cyto-genotoxicity in human breast carcinoma MCF-7 cells [J]. Onco Targets Ther, 2014, 7:269 – 280.
- [38] Crisponi G. The state of art in the treatment of metal toxicity[J]. Curr Med Chem, 2014, 21(33): 3719 – 3720.
- [39] Starska K, Bryś M, Forma E, et al. The effect of metallothionein 2A core promoter region single-nucleotide polymorphism on accumulation of toxic metals in sinonasal inverted papilloma tissues [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 285(3): 187 – 197.
- [40] d'Errico A, Zajacova J, Cacciatore A, et al. Occupational risk factors for sinonasal inverted papilloma: a case-control study[J]. Occup Environ Med, 2013, 70(10): 703 – 708.
- [41] Gamrot-Wrzoł M, Sowa P, Lisowska G, et al. Risk factors of recurrence and malignant transformation of sinonasal inverted papilloma[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017:9195163.
- [42] 孔祥春, 孔鑫焱. 鼻内镜下泪前隐窝入路对鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤患者疗效及复发率的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2020, 26(4): 523 – 526.
- [43] Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Histopathological parameters of recurrence and malignant transformation in sinonasal inverted papilloma[J]. Acta Otolaryngol, 2006, 126(2): 214 – 218.
- [44] Bugter O, Monserez DA, van Zijl FWJ, et al. Surgical management of inverted papilloma; a single-center analysis of 247 patients with long follow-up[J]. J Otolaryngol Head Neck Surg, 2017, 46(1): 67.
- [45] Zydroń R, Wierzbicka M, Greczka G. Clinical outcomes of treatment of sinonasal inverted papillomas (IPs) depending on the surgical technique and learning curve[J]. Otolaryngol Pol, 2016, 70(6): 1 – 5.

(收稿日期:2020 – 05 – 21)

本文引用格式:李芊颖,陈合新. 鼻内翻性乳头状瘤发生发展机制的研究进展[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2021,27(2):237 – 242. DOI:10.11798/j.issn.1007 – 1520.202103075

Cite this article as:LI Qianying, CHEN Hexin. Advances in research on mechanism of development of nasal inverted papilloma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2021, 27(2):237 – 242. DOI:10.11798/j.issn.1007 – 1520.202103075