

# p-mTOR、p-S6K 在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤中的高表达及临床价值

毕恒, 谢佳, 龚辉成

广州市第十二人民医院(广州市耳鼻咽喉头颈外科医院)耳鼻咽喉头颈外科/广州医科大学附属市十二人民医院耳鼻咽喉头颈外科/广州医科大学耳鼻咽喉头颈外科研究所, 广东 广州 510620

**摘要:**目的 为筛选有助于鉴别鼻息肉、鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤(sinonasal inverted papilloma, SNIP)的分子标志物提供方向,探讨 mTOR 通路抑制剂在 SNIP 治疗中的应用理论依据。方法 通过实验分析 SNIP 中磷酸化哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(p-mTOR)、磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶(p-S6K)较中鼻甲黏膜表达的差异,从而为验证 mTOR 通路介导 SNIP 的发病提供实验依据。采用免疫组织化学染色方法检测实验组与对照组 p-mTOR、p-S6K 的表达情况,运用 SPSS 23.0 进行统计学分析表达差异,同时采用新鲜标本及瘤旁标本进行免疫蛋白印迹实验对结果加以验证。结果 64 例 SNIP 石蜡包埋组织标本中 p-mTOR、p-S6K 的阳性表达率分别为 85.94%、81.25%,对照组 32 例中鼻甲黏膜中 p-mTOR、p-S6K 的阳性表达率分别为 34.38%、40.63%,两组之间经过统计学分析处理显示差异具有统计学意义( $\chi^2 = 26.400, P < 0.01$ ;  $\chi^2 = 16.103, P < 0.01$ );免疫蛋白印迹实验亦证实 SNIP 实验组与瘤旁对照标本 p-mTOR、p-S6K 表达存在显著差异。结论 p-mTOR、p-S6K 在 SNIP 的发病机制中发挥重要作用,mTOR 通路的过度激活是促进 SNIP 发病的重要机制。

**关键词:**鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤;免疫组织化学染色;p-mTOR;p-S6K;蛋白表达

**中图分类号:**R739.62 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2025)02-0025-10

**引用格式:**毕恒,谢佳,龚辉成. p-mTOR、p-S6K 在鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤中的高表达及临床价值[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报,2025, 39(2):25-34. BI Heng, XIE Jia, GONG Huicheng. Clinical value of highly expressed p-mTOR and p-S6K in sinonasal inverted papilloma[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2025, 39(2):25-34.

## Clinical value of highly expressed p-mTOR and p-S6K in sinonasal inverted papilloma

BI Heng, XIE Jia, GONG Huicheng

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, Guangzhou Twelfth People's Hospital (Guangzhou Otolaryngology-head and Neck Surgery Hospital)/ Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, The Affiliated Guangzhou Twelfth People's Hospital, Guangzhou Medical University/ Institute of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Guangzhou Medical University, Guangzhou 510620, Guangdong, China

**Abstract: Objective** In order to provide directions for screening molecular markers that can help identify nasal polyps and sinonasal inverted papilloma (SNIP), and to provide a theoretical basis for exploring the application of mTOR pathway inhibitors in the treatment of SNIP. **Methods** The differences in the expression of phosphorylated mammalian target of rapamycin (p-mTOR) and phosphorylated ribosomal protein S6 kinase (p-S6K) in SNIP compared with that of the middle turbinate mucosa were analyzed experimentally, which provided an experimental basis for verifying that the mTOR pathway mediates the pathogenesis of SNIP. Immunohistochemical staining was used to detect the expression of p-mTOR and p-S6K in the experimental group and the control group, and the differences in expression were analyzed using SPSS23.0 progressive statistics, and the results were verified by Western blotting (WB) experiments using fresh SNIP specimens and paraneoplastic specimens. **Results** The positive expression rates of p-mTOR and p-S6K in paraffin-embedded tissue specimens of 64 cases of SNIP were 85.94% and 81.25%, respectively, and those of p-mTOR and p-S6K in the mucosa of 32 cases of middle turbinate in the control group were 34.38% and 40.63%, respectively, and the differences were statistically significant after the statistical analysis process ( $\chi^2 = 26.400, P < 0.01$ ;  $\chi^2 = 16.103, P < 0.01$ ); WB experiments also confirmed that there were significant differences in the expression of p-mTOR and p-S6K between the SNIP experimental group and the paraneoplastic control group. **Conclusion** p-mTOR and p-S6K play an important role in the pathogenesis of SNIP, and the over-activation of mTOR pathway is an important mechanism to promote the pathogenesis of SNIP.

**Key words:** Sinonasal inverted papilloma; Immunohistochemical staining; p-mTOR; p-S6K; Protein expression

鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤 (sinonasal inverted papilloma, SNIP) 是一种上皮来源的良性肿瘤<sup>[1]</sup>, 其主要症状为鼻塞、头痛, 嗅觉减退或丧失等非特异性症状, 约 4%~23% 患者是无临床症状而偶然发现的<sup>[2-3]</sup>。于焕新等<sup>[4]</sup>学者报道 SNIP 发病率占鼻腔鼻窦肿瘤 0.5%~7.0%, 男性多于女性, 比例为 3.6:1。SNIP 的恶变率约为 9%~27%<sup>[5-6]</sup>, 主要恶变类型为鳞状细胞癌, 因此也有学者称之为“交界性肿瘤”。目前诊断 SNIP 恶变主要靠病理确诊, 除影像学明确表现为侵袭破坏周围组织及淋巴结转移征象外, 尚无有效的术前诊断指标<sup>[7]</sup>。

哺乳类动物雷帕霉素靶蛋白 (Mammalian target protein of rapamycin, mTOR) 是高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶。它通过感受生长因子、营养元素等调节细胞内合成代谢, 从而控制细胞生长。磷酸化核糖体蛋白 S6 激酶 (p-S6K) 是哺乳类动物雷帕霉素靶蛋白通路下游的细胞因子。

由于 SNIP 临床症状无特异性且发病率较高, 不易与其他鼻腔鼻窦肿瘤相鉴别; 同时, SNIP 易恶变的特点又使其早发现、早治疗、精准治疗显得极为必要。近年来, 窄带成像内镜技术 (narrowband imaging endoscopy, NBI) 的普及使 SNIP 在活检前的发现率进一步提升, 但临床目前仍有较高的漏诊率。SNIP 具有较高的鳞癌分化潜能, 而 mTOR 通

路中 p-mTOR、p-S6K 在各类鳞状细胞癌中的高表达已被国内、外学者证实<sup>[8-9]</sup>。基于上述, 我们推测在 SNIP 中 p-mTOR、p-S6K 表达较正常鼻黏膜组织升高。我们将通过免疫组织化学染色及蛋白免疫印迹的实验方法为 mTOR 通路可能介导 SNIP 的发病提供实验依据, 为 mTOR 通路相关标志物在 SNIP 的诊断、治疗中的应用提供理论支持。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取广州市耳鼻咽喉头颈外科医院病理科 SNIP 患者的石蜡包埋存档组织标本, 最终确定 2012 年 1 月至 2024 年 6 月间 64 例经病理确诊为 SNIP 患者 (11~82 岁, 平均 51 岁) 的石蜡包埋标本作为 SNIP 实验组, 同时取其中 3 位患者 SNIP 新鲜冰冻标本及瘤旁对照标本 (患者序号 59、63、64), 见表 1。

另取 2022 年 12 月至 2024 年 6 月间 32 例因鼻窦炎、鼻中隔偏曲等行功能性鼻内镜手术患者的中鼻甲黏膜石蜡包埋标本 (8~78 岁, 平均 47 岁) 作为对照组, 见表 2。

所有入选患者均在我院耳鼻咽喉头颈外科行病理检查前未予放疗、化疗、干扰素、免疫治疗等措施, 且排除有其它系统恶性肿瘤。

表 1 SNIP 组患者基本信息及评分  
Table 1 Basic information and scores of patients in SNIP group

| 序号 | 标本号   | 性别 | 年龄/岁 | 起源部位 | Krouse 分期 | p-mTOR 评分 | p-S6K 评分 | 恶变 |
|----|-------|----|------|------|-----------|-----------|----------|----|
| 1  | 28933 | 男  | 40   | 上颌窦  | Ⅲ         | 9         | 11       | 无  |
| 2  | 28952 | 男  | 56   | 上颌窦  | Ⅳ         | 8         | 7        | 有  |
| 3  | 29941 | 男  | 61   | 鼻腔   | Ⅲ         | 2         | 7        | 有  |
| 4  | 34182 | 男  | 49   | 上颌窦  | Ⅲ         | 3         | 2        | 无  |
| 5  | 44493 | 男  | 59   | 蝶窦   | Ⅲ         | 10        | 6        | 无  |
| 6  | 13870 | 女  | 48   | 鼻腔   | Ⅲ         | 2         | 1        | 无  |
| 7  | 14107 | 男  | 53   | 鼻腔   | Ⅳ         | 4         | 8        | 有  |
| 8  | 16624 | 男  | 55   | 上颌窦  | Ⅲ         | 11        | 9        | 无  |
| 9  | 18046 | 男  | 61   | 筛窦   | Ⅳ         | 4         | 7        | 无  |
| 10 | 26785 | 女  | 56   | 鼻腔   | Ⅱ         | 10        | 12       | 无  |
| 11 | 13977 | 男  | 40   | 鼻腔   | Ⅱ         | 6         | 6        | 无  |
| 12 | 14917 | 男  | 49   | 上颌窦  | Ⅲ         | 9         | 4        | 无  |
| 13 | 14927 | 男  | 79   | 鼻腔   | Ⅲ         | 8         | 5        | 无  |
| 14 | 15435 | 男  | 71   | 鼻腔   | Ⅱ         | 5         | 2        | 无  |
| 15 | 16069 | 男  | 52   | 筛窦   | Ⅳ         | 3         | 8        | 无  |
| 16 | 16560 | 男  | 50   | 鼻腔   | Ⅰ         | 9         | 11       | 无  |
| 17 | 17308 | 男  | 30   | 鼻腔   | Ⅰ         | 10        | 2        | 无  |
| 18 | 19213 | 男  | 51   | 鼻腔   | Ⅱ         | 4         | 4        | 无  |
| 19 | 19794 | 男  | 67   | 鼻腔   | Ⅲ         | 10        | 12       | 无  |

续表

| 序号 | 标本号   | 性别 | 年龄/岁 | 起源部位 | Krouse 分期 | p-mTOR 评分 | p-S6K 评分 | 恶变 |
|----|-------|----|------|------|-----------|-----------|----------|----|
| 20 | 20218 | 女  | 82   | 鼻腔   | I         | 9         | 5        | 无  |
| 21 | 21084 | 男  | 62   | 筛窦   | III       | 6         | 5        | 无  |
| 22 | 21339 | 男  | 50   | 上颌窦  | III       | 10        | 2        | 无  |
| 23 | 21381 | 男  | 58   | 鼻腔   | III       | 4         | 5        | 无  |
| 24 | 21415 | 男  | 37   | 上颌窦  | III       | 2         | 6        | 无  |
| 25 | 22002 | 男  | 67   | 鼻腔   | II        | 10        | 6        | 无  |
| 26 | 23229 | 女  | 71   | 上颌窦  | III       | 7         | 10       | 无  |
| 27 | 23313 | 男  | 55   | 上颌窦  | II        | 7         | 11       | 无  |
| 28 | 23863 | 女  | 54   | 鼻腔   | I         | 8         | 4        | 无  |
| 29 | 24595 | 男  | 33   | 鼻腔   | I         | 9         | 2        | 无  |
| 30 | 24809 | 男  | 64   | 鼻腔   | I         | 10        | 10       | 无  |
| 31 | 24862 | 男  | 42   | 鼻腔   | II        | 11        | 10       | 无  |
| 32 | 25290 | 男  | 55   | 筛窦   | II        | 9         | 3        | 无  |
| 33 | 25875 | 女  | 60   | 鼻腔   | I         | 8         | 8        | 无  |
| 34 | 27707 | 男  | 54   | 鼻腔   | II        | 5         | 4        | 无  |
| 35 | 28450 | 女  | 38   | 鼻腔   | III       | 7         | 7        | 无  |
| 36 | 28717 | 男  | 53   | 上颌窦  | II        | 9         | 1        | 无  |
| 37 | 28993 | 女  | 34   | 鼻腔   | II        | 7         | 2        | 无  |
| 38 | 31163 | 女  | 46   | 鼻腔   | III       | 2         | 5        | 无  |
| 39 | 34957 | 男  | 65   | 上颌窦  | IV        | 8         | 9        | 有  |
| 40 | 35765 | 男  | 55   | 鼻腔   | III       | 9         | 4        | 无  |
| 41 | 35837 | 男  | 39   | 上颌窦  | II        | 7         | 2        | 无  |
| 42 | 35856 | 男  | 45   | 鼻腔   | III       | 10        | 9        | 无  |
| 43 | 36559 | 男  | 43   | 额窦   | III       | 2         | 4        | 无  |
| 44 | 37061 | 男  | 28   | 额窦   | III       | 12        | 10       | 无  |
| 45 | 37390 | 男  | 50   | 上颌窦  | II        | 9         | 11       | 无  |
| 46 | 37598 | 女  | 64   | 鼻腔   | II        | 10        | 10       | 无  |
| 47 | 38056 | 女  | 55   | 鼻腔   | III       | 10        | 2        | 无  |
| 48 | 38698 | 男  | 25   | 鼻腔   | II        | 1         | 2        | 无  |
| 49 | 38719 | 男  | 51   | 鼻腔   | II        | 7         | 10       | 无  |
| 50 | 39491 | 男  | 56   | 鼻腔   | III       | 10        | 11       | 无  |
| 51 | 39869 | 男  | 58   | 鼻腔   | II        | 11        | 6        | 无  |
| 52 | 39873 | 女  | 66   | 上颌窦  | III       | 8         | 10       | 无  |
| 53 | 40162 | 女  | 11   | 鼻腔   | I         | 10        | 4        | 无  |
| 54 | 40777 | 女  | 52   | 鼻腔   | I         | 11        | 2        | 无  |
| 55 | 41802 | 男  | 64   | 上颌窦  | IV        | 7         | 9        | 有  |
| 56 | 42453 | 女  | 58   | 鼻腔   | I         | 6         | 3        | 无  |
| 57 | 44942 | 男  | 66   | 额窦   | III       | 5         | 4        | 无  |
| 58 | 45488 | 男  | 40   | 上颌窦  | IV        | 11        | 12       | 有  |
| 59 | 45715 | 男  | 21   | 鼻腔   | I         | 6         | 7        | 无  |
| 60 | 45791 | 男  | 49   | 鼻腔   | I         | 2         | 8        | 无  |
| 61 | 45858 | 女  | 47   | 额窦   | III       | 2         | 5        | 无  |
| 62 | 46630 | 女  | 22   | 鼻腔   | I         | 1         | 6        | 无  |
| 63 | 46772 | 女  | 75   | 上颌窦  | III       | 10        | 9        | 有  |
| 64 | 46792 | 男  | 35   | 鼻腔   | I         | 11        | 10       | 无  |

表 2 对照组患者基本信息及评分

Table 2 Basic information and scores of patients in the control group

| 序号 | 标本号    | 性别 | 年龄/岁 | 主要诊断   | p-mTOR 评分 | p-S6K 评分 |
|----|--------|----|------|--------|-----------|----------|
| 1  | 126486 | 女  | 25   | 慢性鼻窦炎  | 2         | 2        |
| 2  | 126424 | 女  | 60   | 慢性鼻窦炎  | 1         | 3        |
| 3  | 127390 | 男  | 54   | 慢性鼻窦炎  | 1         | 2        |
| 4  | 126999 | 男  | 56   | 鼻中隔偏曲  | 8         | 9        |
| 5  | 128071 | 女  | 65   | 慢性鼻窦炎  | 1         | 1        |
| 6  | 128173 | 女  | 62   | 慢性鼻窦炎  | 2         | 1        |
| 7  | 127334 | 男  | 38   | 慢性鼻窦炎  | 10        | 9        |
| 8  | 120240 | 男  | 42   | 慢性鼻窦炎  | 7         | 6        |
| 9  | 120371 | 女  | 45   | 慢性鼻窦炎  | 5         | 4        |
| 10 | 120624 | 男  | 23   | 慢性鼻窦炎  | 3         | 5        |
| 11 | 124946 | 女  | 58   | 慢性鼻窦炎  | 2         | 3        |
| 12 | 125669 | 男  | 18   | 慢性鼻炎   | 3         | 2        |
| 13 | 128272 | 女  | 31   | 慢性鼻窦炎  | 1         | 1        |
| 14 | 127662 | 女  | 60   | 真菌性鼻窦炎 | 2         | 3        |
| 15 | 116892 | 男  | 52   | 鼻中隔偏曲  | 0         | 1        |
| 16 | 116613 | 女  | 34   | 慢性鼻窦炎  | 5         | 1        |
| 17 | 116339 | 男  | 55   | 慢性鼻窦炎  | 2         | 6        |
| 18 | 115777 | 女  | 14   | 鼻中隔偏曲  | 9         | 2        |
| 19 | 115613 | 男  | 39   | 慢性鼻窦炎  | 1         | 1        |
| 20 | 121439 | 男  | 18   | 鼻息肉    | 11        | 7        |
| 21 | 120850 | 男  | 72   | 慢性鼻窦炎  | 1         | 0        |
| 22 | 120833 | 女  | 78   | 鼻出血    | 1         | 2        |
| 23 | 120608 | 男  | 31   | 慢性鼻窦炎  | 2         | 1        |
| 24 | 120618 | 男  | 56   | 慢性鼻窦炎  | 2         | 1        |
| 25 | 116406 | 男  | 8    | 鼻息肉    | 9         | 10       |
| 26 | 120003 | 男  | 59   | 慢性鼻窦炎  | 0         | 2        |
| 27 | 120093 | 男  | 52   | 慢性鼻炎   | 2         | 1        |
| 28 | 119733 | 男  | 66   | 慢性鼻窦炎  | 1         | 2        |
| 29 | 119629 | 男  | 39   | 慢性鼻窦炎  | 10        | 11       |
| 30 | 119434 | 男  | 58   | 鼻息肉    | 2         | 1        |
| 31 | 118954 | 男  | 63   | 慢性鼻窦炎  | 1         | 0        |
| 32 | 119161 | 男  | 57   | 慢性鼻窦炎  | 2         | 6        |

## 1.2 方法

### 1.2.1 免疫组织化学染色方法

HE 染色确定标本典型病变,免疫组织化学染色检测 p-mTOR、p-S6K 在 SNIP 实验组及对照组中的表达情况。免疫组织化学染色所用 Phospho-mTOR(Ser2448) Ab、Phospho-p70 S6 Kinase(Thr389/Thr412) Ab 均采购自 Affinity Biosciences 公司,DAB 染色液及二抗采购自上海基因科技公司。

#### 1.2.1.1 病理制片

①切片:将每例石蜡标本及对照组标本作 4 μm 厚的连续切片 3 张;②展片、捞片:用镊子轻轻夹起蜡片平铺在 40~45 °C 的水面上,将蜡片充分展平后,将蜡片贴于涂有 0.05% 多聚赖氨酸的载玻片上;③烤片:将其放在 60 °C 烤箱中烘烤 0.5~1 h;④脱蜡:使用二甲苯进行脱蜡;⑤染色:常规 HE 染色及免疫组化染色,按照试剂盒步骤、要求操作(3 张切片中,1 张切片进行常规 HE 染色,2 张切片在经过

微波加热抗原修复后用于 p-mTOR、p-S6K 蛋白免疫组织化学染色);⑥脱水、透明、封片。

#### 1.2.1.2 判断标准

根据国内最新指定的免疫组织化学检测技术共识<sup>[10]</sup>并考虑研究本身实际人员情况,在请教专业病理科高级职称专家后制定以下标准:①根据 400 倍显微镜下观察到随机选取的 10 个视野中染色细胞的平均百分比进行评分 0~4 分:0%~10% 细胞染色(0 分);11%~25% 细胞染色(1 分);26%~50% 细胞染色(2 分);51%~75% 细胞染色(3 分);超过 76% 细胞染色(4 分)。②根据染色细胞的着色强度进行评分 0~3 分:未着色(0 分);淡黄色(1 分);黄色(2 分);棕褐色(3 分)。③最终判定:根据①、②结果的乘积取整数,<3 为(-),定义为阴性表达;3~6 为(+),7~9 为(++),10~12 为(+++),均定义为阳性表达。所有切片经 2 人分别观察读片,读片结果由病理科副高级以上医师审核。

### 1.2.2 免疫蛋白印迹实验方法

以免疫蛋白印迹实验检测 $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存的三例新鲜冰冻标本(表 1 中病例 58、63、64)及瘤旁对照标本中 p-mTOR、p-S6K 表达情况。主要耗材内参蛋白 Anti-beta Actin 选用 abcam 公司,预染蛋白 Marker 选用 Thermo 公司,目的蛋白 p-mTOR、p-S6K 均选用 Affinity Biosciences 公司,二抗 Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) 选用 southern biotech 公司,PVDF 膜选自 MILLIPORE 公司。

#### 1.2.2.1 免疫印迹实验

①总蛋白抽提。②SDS-PAGE 电泳:上、下层电泳槽中加入  $1\times$  电泳缓冲液,上层槽中缓冲液液面需超过上样孔顶端,依次上样, $80\text{ V}$  恒压电泳至溴酚蓝至分离胶后, $100\text{ V}$  恒压电泳至溴酚蓝刚出胶底部停止。③蛋白转移:将甲醇预处理后的 PVDF 膜放至转膜缓冲液中浸润  $20\text{ min}$ ,取出凝胶,将其放在滤纸上,形成凝胶转印堆积层,接转印夹后低温条件下, $100\text{ V}$  恒压根据蛋白分子量每  $1\text{ kDa}$  转膜  $1\text{ min}$  进行转膜。④免疫印迹:取出杂交膜,TBST 漂洗, $5\%$  脱脂奶粉溶液室温封闭  $2\text{ h}$ ,再次漂洗后分别以  $1:1\text{ }000$  稀释的 p-mTOR、p-S6K、 $1:5\text{ }000$  稀释浓度的 Anti-beta Actin  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  孵育膜过夜;其后经 TBST 漂洗后以  $1:20\text{ }000$  稀释的 Goat Anti-Rabbit IgG (H+L) 孵育膜  $3\text{ h}$ ,漂洗后将膜置于透明板上,将化学荧光发光底物均匀加至膜上并使之反应  $5\text{ min}$ 。滤纸吸除多余的底物溶液,放至暗盒。⑤显影。

#### 1.2.2.2 判断标准及分析

以 Image J 2023 分别测量每样本条带下 p-mTOR、p-S6K 及  $\beta$ -actin 的灰度值,通过内参蛋白  $\beta$ -actin 灰度值归一化处理后的蛋白表达数值来表示相应蛋白的表达情况。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件。p-mTOR、p-S6K 在石蜡标本及对对照组中的表达情况属计数资料,以例数和百分率表示,2 组间比较采用  $\chi^2$  检验, $\chi^2$  检验中理论数  $<5$  时,使用 Fisher 精确概率法直接给出  $P$  值;p-mTOR、p-S6K 表达情况评分经四舍五入取整后属于等级资料,以中位数表示,p-mTOR、p-S6K 表达的相关性采用 Spearman 检验;新鲜标本中 p-mTOR、p-S6K 表达量属于定量资料,通过内参蛋白归一化处理后,正态性检验符合正态分布,用  $\bar{x}\pm s$  表示,2 组间比较采用独立样本  $t$  检验并以 Graphpad Prism 10.1.2 数据作图软件作图展示。检验水准选取  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 p-mTOR 在 SNIP 实验组及中鼻甲黏膜组中的表达

SNIP 组中移行上皮 p-mTOR 核、质染色程度显著高于对照组中鼻甲黏膜上皮层(见图 1)。经统计,64 例 SNIP 组 p-mTOR 阳性表达率为  $85.94\%$  ( $55/64$ ),32 例中鼻甲对照组 p-mTOR 阳性表达率为  $34.38\%$  ( $11/32$ ),两组间差异具有统计学意义 ( $\chi^2=26.400, P<0.05$ ,见表 3)。

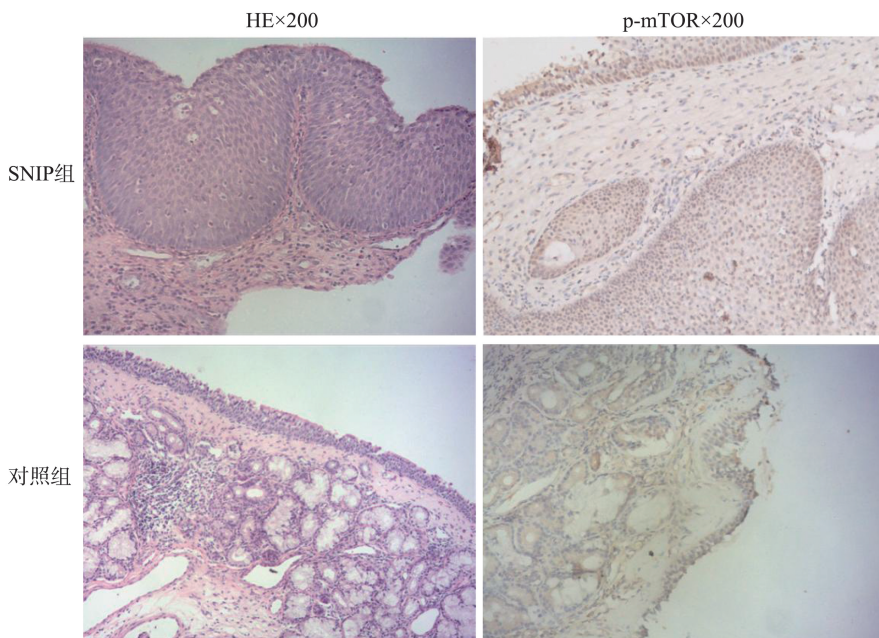


图 1 p-mTOR 在 SNIP 实验组与对照组表达例图  
Figure 1 Example of p-mTOR expression in SNIP experimental and control group

表 3 p-mTOR 在 SNIP 实验组及对照组表达情况  
Table 3 Expression of p-mTOR in SNIP experimental group and control group

| 组别     | 例数 | p-mTOR 表达情况 |    | $\chi^2$ | P      |
|--------|----|-------------|----|----------|--------|
|        |    | 阳性          | 阴性 |          |        |
| SNIP 组 | 64 | 55          | 9  | 26.400   | <0.001 |
| 对照组    | 32 | 11          | 21 |          |        |

### 2.2 p-S6K 在 SNIP 实验组及中鼻甲黏膜组中的表达

SNIP 组中移行上皮 p-S6K 细胞质染色程度显著高于对照组中鼻甲黏膜上皮层,细胞核染色程度亦稍高于对照组中鼻甲黏膜上皮层(见图 2)。经统

计,64 例 SNIP 组 p-mTOR 阳性表达率为 85.94% (55/64),32 例增生的中鼻甲对照组 p-mTOR 阳性表达率为 34.38% (11/32),两组间差异具有统计学意义( $\chi^2 = 16.103, P < 0.05$ ,见表 4)。

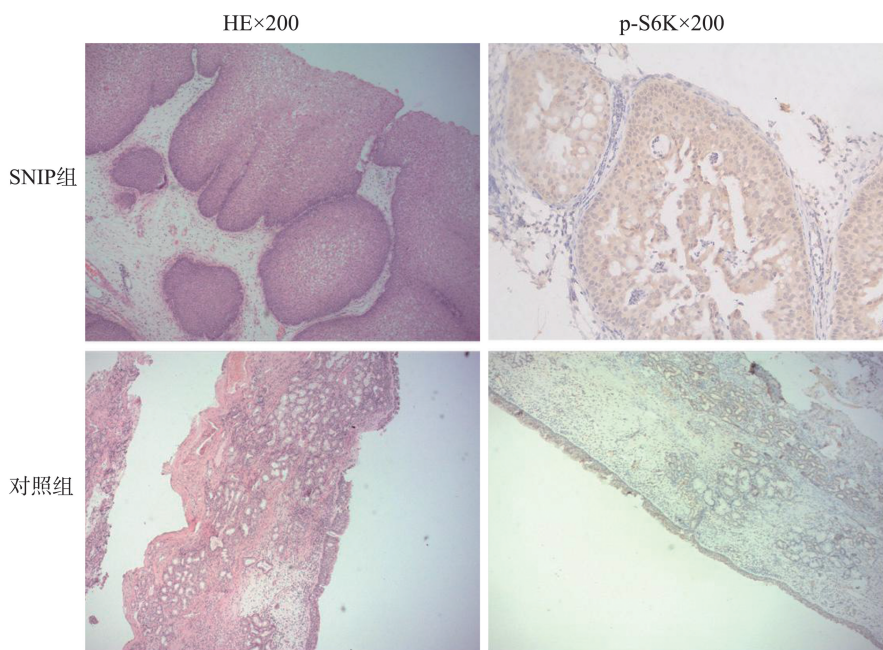


图 2 p-S6K 在 SNIP 实验组与对照组表达例图  
Figure 2 Example of p-S6K expression in SNIP experimental group and control group

表 4 p-S6K 在 SNIP 实验组及对照组表达情况  
Table 4 Expression of p-S6K in SNIP experimental and control group

| 组别     | 例数 | p-S6K 表达情况 |    | $\chi^2$ | P      |
|--------|----|------------|----|----------|--------|
|        |    | 阳性         | 阴性 |          |        |
| SNIP 组 | 64 | 52         | 12 | 16.103   | <0.001 |
| 对照组    | 32 | 13         | 19 |          |        |

### 2.3 p-mTOR、p-S6K 表达与 SNIP 恶变的关系

在 SNIP 实验组中,将恶变与未恶变标本再行分组。其中,未恶变的标本 p-mTOR、p-S6K 阳性表达率为 85.96% (49/57)、78.95% (45/57),恶变标本

中 p-mTOR、p-S6K 阳性表达率为 85.71% (6/7)、100% (7/7),两组间差异尚不具备统计学意义( $P = 1.00 > 0.05, P = 0.331 > 0.05$ ,见表 5)。

表 5 SNIP 中恶变组与未恶变组 p-mTOR、p-S6K 表达情况  
Table 5 p-mTOR and p-S6K expression in malignant and non-malignant group in SNIP

| 组别   | 例数 | p-mTOR 表达情况 |    | P      | p-S6K 表达情况 |    | P     |
|------|----|-------------|----|--------|------------|----|-------|
|      |    | 阳性          | 阴性 |        | 阳性         | 阴性 |       |
| 未恶变组 | 57 | 49          | 8  | >0.999 | 45         | 12 | 0.331 |
| 恶变组  | 7  | 6           | 1  |        | 7          | 0  |       |

## 2.4 SNIP 中 p-mTOR、p-S6K 表达的相关性

根据 SNIP 组 p-mTOR、p-S6K 取整后的评分分布情况, p-mTOR、p-S6K 中位数分别为 8、6, 数据不符合正态分布, 所以使用斯皮尔曼相关系数检验。  $R_s = 0.307, P = 0.014 < 0.05$ 。因此, p-mTOR、p-S6K 表达在本实验 SNIP 组中存在弱正相关性。

## 2.5 免疫蛋白印迹实验验证 p-mTOR、p-S6K 的表达情况

根据免疫蛋白印迹实验, 以 Image J 软件检测各样本条带的灰度值并以内参蛋白的灰度值做归一化处理, SNIP 新鲜标本中 p-mTOR、p-S6K 表达为  $1.10 \pm 0.04$ 、 $1.06 \pm 0.05$ , 瘤旁对照组中 p-mTOR、p-S6K 表达为  $0.30 \pm 0.04$ 、 $0.37 \pm 0.05$ 。由此可见 SNIP 组织较瘤旁组织中 p-mTOR、p-S6K 表达显著升高。经统计学分析两组间 p-mTOR、p-S6K 表达差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ , 见图 3)。

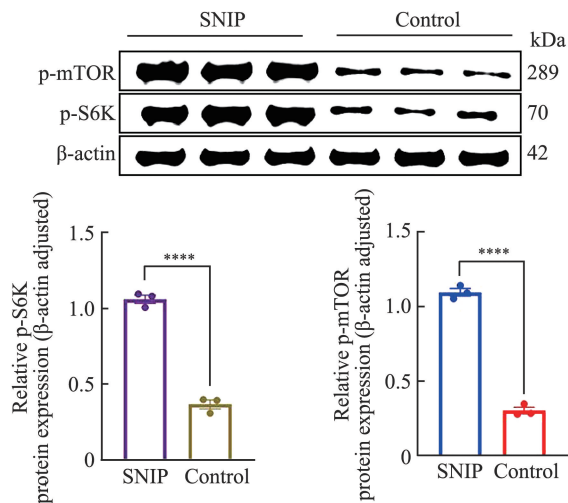


图 3 p-mTOR、p-S6K 在 SNIP 新鲜冰冻标本及瘤旁对照标本的表达情况

Figure 3 p-mTOR, p-S6K expression in SNIP fresh frozen specimens and paraneoplastic control specimens

## 3 讨论

SNIP 是一种上皮来源的鼻腔鼻窦良性肿瘤, 但因其易恶变、易复发等特性, 使其一直受到鼻科学学者的广泛关注。SNIP 最有效的治疗手段是内镜下彻底切除肿物以及术后规律复诊<sup>[11-12]</sup>, 但目前研究表明 SNIP 术后 10 年的复发率可达 34%<sup>[13]</sup>。近年来, 大多数学者认为 SNIP 的发生、发展与 HPV 的感染密切相关。Upadhy 等<sup>[14]</sup>认为 HPV 感染是 SNIP 发生的高危因素, Tong、Ferrelli 等<sup>[15-16]</sup>研究认为高危型 HPV 感染可导致 SNIP 向鼻腔鼻窦鳞状细胞癌转化; 吴迪、胡滢洁等<sup>[17-18]</sup>也认为 SNIP 的发病与 HPV 感染相关。同时, 一些学者研究认为 EGFR、

KRAS 基因的突变、肽基脯氨酰顺反异构酶 (Pin 1) 等与 SNIP 发生发展、恶化相关<sup>[19-20]</sup>。由此可见, SNIP 发生发展、恶变的具体分子机制尚需进一步深入研究。

哺乳类动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 是高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, mTOR 复合体包括 mTORC1 和 mTORC2<sup>[21]</sup>。mTORC1 主要通过 S6K1、TFEB 等调节细胞的生长和大小<sup>[22-23]</sup>。mTORC2 主要可调节细胞骨架蛋白并参与 Akt/mTOR 信号通路对细胞存活的调节过程<sup>[24]</sup>。进一步研究发现, mTOR 作为一种重要的调节基因通过调节细胞周期、蛋白质合成、细胞能量代谢等多种途径发挥重要的生理功能, 在细胞的增殖、生长、分化过程中起着中心调控点的作用<sup>[25]</sup>。研究表明, p-mTOR、p-S6K 在膀胱上皮鳞癌、肺非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中存在高表达<sup>[8-9]</sup>。SNIP 为一种上皮来源交界性肿瘤, 其具有较高恶变为鼻腔鼻窦鳞癌的潜力。通过本实验我们证实在 SNIP 中存在 p-mTOR、p-S6K 较正常鼻黏膜的高表达。文献证实, HPV16 病毒衣壳感染人角质细胞几分钟后即可出现 Akt/mTOR 的活化<sup>[26-27]</sup>。HPV 感染与 SNIP 的发生相关已得到学界的普遍认可, 而 HPV 感染可导致 mTOR 信号通路的激活也被学者所证实, 因此我们推断: HPV 可能通过活化 mTOR 信号通路从而促进 SNIP 的发生发展、恶变。这一推断的验证, 有助于筛选 mTOR 信号通路相关分子标志物如 p-mTOR、p-S6K 等, 在病理学检查前将 SNIP 与鼻息肉等其他鼻腔肿物的鉴别, 亦可作为术后随访监测的重要指标。

SNIP 的恶变主要类型为鳞状细胞癌<sup>[7]</sup>, 而头颈部鳞状细胞癌已成为全球第六大最常见癌症, 每年约有 60 万新发确诊病例<sup>[28]</sup>, 超过 60% 的患者初诊时为局部晚期<sup>[29]</sup>。头颈部鳞癌的治疗主要以手术为主, 放疗、化疗为辅。近年来, 免疫治疗、靶向治疗的兴起为头颈部鳞癌的治疗, 尤其是晚期及复发的头颈部鳞癌的治疗提供了新选择。肿瘤分子靶向药物不直接杀伤肿瘤细胞而是作用于肿瘤细胞过表达、突变且与肿瘤恶性生物学行为密切相关的分子从而抑制肿瘤过度增殖、新生血管生成、浸润及转移<sup>[30]</sup>。目前, 针对表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 配体结合结构域的单克隆抗体西妥昔单抗已成为唯一被 FDA 批准用于联合放疗治疗局部晚期头颈部癌及单药治疗铂类化疗失败的复发、转移性头颈部癌的药物<sup>[31]</sup>。吉非替尼、贝伐珠单抗等 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂、血管内

皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 抑制剂的靶向药物也已进入临床试验阶段且目前取得了较积极的临床效果。Akt/mTOR 是调节肿瘤细胞内合成代谢, 从而控制细胞生长的重要细胞传导通路<sup>[21]</sup>, 但雷帕霉素、替西罗莫司等 mTOR 抑制剂在肿瘤靶向治疗领域上仍处于基础研究、临床个案研究阶段<sup>[32-33]</sup>。

SNIP 治疗首选以手术完整切除肿物为主, 以往手术方式主要根据 Krouse 分期即肿瘤的侵袭范围来制定<sup>[34]</sup>, 术式主要由传统的鼻侧切开术到如今的功能性鼻内镜手术、鼻内镜联合柯-陆式手术。近年来, 根据 SNIP 来源部位进行分类的同仁分期<sup>[35]</sup>受到越来越多临床工作者的认可, 原因在于同仁分期对于 SNIP 的手术方式有着更明确的指导意义, 且目前研究认为其有助于提高 SNIP 患者预后。随着手术器械的不断更新换代, 尤其是新兴的低温等离子射频消融术在鼻科的顺利应用, 使得 SNIP 患者的术中出血进一步减少, 术区视野更为清晰, 从而使 SNIP 病变组织的切除亦更为彻底。相关研究表明, 功能性鼻内镜手术联合低温等离子射频消融术能够进一步改善 SNIP 患者预后<sup>[36-37]</sup>。

SNIP 分期越来越精准, 手术设备越来越先进, 由此我们认为 SNIP 术后患者的预后将越来越好。但目前仍有部分 SNIP 患者因基础健康条件过差、肿瘤侵袭部位过于凶险等无法进行手术干预, 而现阶段常见鼻腔用药对 SNIP 的治疗常常收效甚微。本实验的开展有助于 mTOR 抑制剂在 SNIP 治疗上的应用, 对于多次复发型 SNIP、恶变型 SNIP 及存在手术禁忌症的 SNIP 患者, 靶向药物如 mTOR 抑制剂的合理精准应运应用无疑为这类患者提供了新的治疗思路 and 选择。

本研究采用免疫组织化学染色方法检测实验组与对照组 p-mTOR、p-S6K 的表达情况。64 例 SNIP 石蜡包埋组织标本中 p-mTOR、p-S6K 的阳性表达率分别为 85.94%、81.25%, 对照组 32 例中鼻甲黏膜中 p-mTOR、p-S6K 的阳性表达率分别为 34.38%、40.63%, 两组间差异具有统计学意义。免疫蛋白印迹实验亦显示 SNIP 新鲜标本中的 p-mTOR、p-S6K 表达量较瘤旁对照组织显著升高。综上所有实验结果证实: p-mTOR、p-S6K 在 SNIP 的发病机制中发挥重要作用, mTOR 通路的过度激活促进了 SNIP 的发病。

鉴于本研究主体实验所选标本为石蜡标本, 对 HPV 感染的检测缺乏敏感性, 同时 SNIP 实验组中样本量不足, 因此该推断仍需扩大样本量行进一步

分子生物学实验验证。近年来, 组织芯片技术的顺利应用也为 SNIP 的大样本量研究提供了可能。多中心、大样本量的研究将助力 SNIP 发病机制的进一步探索。

## 参考文献:

- [1] 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  
LI Qianying, CHEN Hexin. Advances in research on mechanism of development of nasal inverted papilloma [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology-Skull Base Surgery, 2021, 27 (2): 237-242. doi:10.11798/j.issn.1007-1520.202103075
- [2] Vrabec DP. The inverted Schneiderian papilloma: a 25-year study [J]. Laryngoscope, 1994, 104 (5 Pt 1): 582-605. doi:10.1002/lary.5541040513
- [3] Minovi A, Kollert M, Draf W, et al. Inverted papilloma: feasibility of endonasal surgery and long-term results of 87 cases [J]. Rhinology, 2006, 44 (3): 205-210.
- [4] 于焕新, 刘钢. 鼻内翻性乳头状瘤恶变 32 例临床分析 [J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2013, 48 (12): 1002-1005. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.12.007  
YU Huanxin, LIU Gang. Malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: retrospective analysis of 32 cases [J]. Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2013, 48 (12): 1002-1005. doi:10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2013.12.007
- [5] 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. doi:10.1097/MOO.0b013e3280803d9b
- [6] Wu HH, Zafar S, Huan YM, et al. Fascin over expression is associated with dysplastic changes in sinonasal inverted papillomas: a study of 47 cases [J]. Head Neck Pathol, 2009, 3 (3): 212-216. doi:10.1007/s12105-009-0133-2
- [7] 王明婕, 侯丽珍, 周兵, 等. 鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤恶变的相关危险因素分析 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35 (7): 627-632. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.07.011  
WANG Mingjie, HOU Lizhen, ZHOU Bing, et al. Risk factors of malignant transformation of sinonasal inverted papilloma [J]. Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery, 2021, 35 (7): 627-632. doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2021.07.011
- [8] Lu JM, Zang HJ, Zheng HM, et al. Overexpression of p-Akt, p-mTOR and p-eIF4E proteins associates with

- metastasis and unfavorable prognosis in non-small cell lung cancer [J]. *PLoS One*, 2020, 15 (2): e0227768. doi:10.1371/journal.pone.0227768
- [9] 陈业刚, 杨拓, 刘鹏, 等. p-mTOR、p-p70S6K 蛋白在膀胱尿路上皮癌中的表达 [J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2013, 19 (6): 639-642. doi:10.3969/j.issn.1007-6948.2013.06.009
- CHEN Yegang, YANG Tuo, LIU Peng, et al. Expression of p-mTOR and p-p70S6K in urothelial bladder cancer [J]. *Chinese Journal of Surgery of Integrated Traditional and Western Medicine*, 2013, 19 (6): 639-642. doi:10.3969/j.issn.1007-6948.2013.06.009
- [10] 《免疫组织化学检测技术共识》编写组. 免疫组织化学检测技术共识 [J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48 (2): 87-91. doi:10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.02.002
- [11] Pradhan P, Mishra A, Preetam C, et al. Exclusive endoscopic approach in the management of sinonasal inverted Papilloma [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023, 75 (Suppl 1): 785-792. doi:10.1007/s12070-022-03332-6
- [12] Yeom S, Lee DH, Lim SC. Clinical outcomes of sinonasal inverted papilloma: a retrospective analysis of 139 cases [J]. *J Laryngol Otol*, 2023, 137 (10): 1154-1157. doi:10.1017/S0022215123000361
- [13] Sbrana MF, Borges RFR, Pinna FR, et al. Sinonasal inverted papilloma; rate of recurrence and malignant transformation in 44 operated patients [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2021, 87 (1): 80-84. doi:10.1016/j.bjorl.2019.07.003
- [14] Upadhy IB, Rao K. Sinonasal inverted Papilloma: a narrative review [J]. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*, 2022, 74 (2): 1017-1022. doi:10.1007/s12070-020-02089-0
- [15] Tong CCL, Palmer JN. Updates in the cause of sinonasal inverted papilloma and malignant transformation to squamous cell carcinoma [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2021, 29 (1): 59-64. doi:10.1097/MOO.0000000000000692
- [16] Ferreli F, Di Bari M, Moya-Plana A, et al. Association between human papillomavirus infection and malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Otolaryngol*, 2022, 43 (6): 103614. doi:10.1016/j.amjoto.2022.103614
- [17] 吴迪, 王成硕, 张罗. 人乳头状瘤病毒感染与鼻内翻性乳头状瘤 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32 (10): 798-802. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.10.018
- WU Di, WANG Chengshuo, ZHANG Luo. Human papillomavirus infection and sinonasal inverted papilloma [J]. *Journal of Clinical Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018, 32 (10): 798-802. doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2018.10.018
- [18] 胡滢洁, 王雅丽. 老年鼻腔-鼻窦内翻性乳头状瘤术后复发危险因素及预测模型建立 [J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42 (11): 2673-2676. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2022.11.021
- [19] Wang H, Li HB, Hu L, et al. EGFR and KRAS mutations in Chinese patients with sinonasal inverted papilloma and oncocytic papilloma [J]. *Histopathology*, 2019, 75 (2): 274-281. doi:10.1111/his.13868
- [20] 范宗宪, 白洁, 杨琳红, 等. Pin1 和 NF- $\kappa$ B p65 在鼻内翻性乳头状瘤组织中表达及意义 [J]. *中国医药导刊*, 2017, 19 (2): 186-187, 192. doi:10.3969/j.issn.1009-0959.2017.02.036
- FAN Zongxian, BAI Jie, YANG Linhong, et al. Expression and significance of Pin1 and NF- $\kappa$ B p65 in nasal inverted Papilloma tissues [J]. *Chinese Journal of Medicinal Guide*, 2017, 19 (2): 186-187, 192. doi:10.3969/j.issn.1009-0959.2017.02.036
- [21] Battagioni S, Benjamin D, Wälchli M, et al. mTOR substrate phosphorylation in growth control [J]. *Cell*, 2022, 185 (11): 1814-1836. doi:10.1016/j.cell.2022.04.013
- [22] Tavares MR, Pavan ICB, Amaral CL, et al. The S6K protein family in health and disease [J]. *Life Sci*, 2015, 131: 1-10. doi:10.1016/j.lfs.2015.03.001
- [23] Martina JA, Chen Y, Gucek M, et al. MTORC1 functions as a transcriptional regulator of autophagy by preventing nuclear transport of TFEB [J]. *Autophagy*, 2012, 8 (6): 903-914. doi:10.4161/auto.19653
- [24] Guertin DA, Stevens DM, Thoreen CC, et al. Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKC $\alpha$ , but not S6K1 [J]. *Dev Cell*, 2006, 11 (6): 859-871. doi:10.1016/j.devcel.2006.10.007
- [25] 李钰, 刘皓, 王敏, 等. mTOR 通路在耳蜗中的研究进展 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2024, 38 (5): 112-118. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.448
- LI Yu, LIU Hao, WANG Min, et al. Progress of mTOR pathway in the cochlea [J]. *Journal of Otorhinolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2024, 38 (5): 112-118. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2023.448
- [26] Surviladze Z, Sterk RT, DeHaro SA, et al. Cellular entry of human papillomavirus type 16 involves activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathway and inhibition of autophagy [J]. *J Virol*, 2013, 87 (5): 2508-2517. doi:10.1128/JVI.02319-12

- [27] Aguayo F, Perez-Dominguez F, Osorio JC, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in HPV-driven head and neck carcinogenesis: therapeutic implications [J]. *Biology*, 2023, 12(5): 672. doi:10.3390/biology12050672
- [28] Guo Z, Li K, Liu P, et al. Targeted therapy for head and neck squamous cell carcinoma microenvironment [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2023, 30(10): 1257898. doi: 10.3389/fmed.2023.1257898
- [29] 刘磊, 向中正, 李一, 等. 头颈部鳞癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识 [J]. *华西口腔医学杂志*, 2022, 40(6): 619-628. doi:10.7518/hxkq.2022.06.001  
LIU Lei, XIANG Zhongzheng, LI Yi, et al. The immune checkpoint inhibitors treatment of head and neck squamous cell carcinoma: an expert consensus [J]. *West China Journal of Stomatology*, 2022, 40(6): 619-628. doi:10.7518/hxkq.2022.06.001
- [30] 刘清华, 林丽珠. 肿瘤分子靶向药物的药理与临床 [J]. *临床药物治疗杂志*, 2008, 6(5): 50-54. doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2008.05.014  
LIU Qinghua, LIN Lizhu. The pharmacology and clinical use of tumor molecular target drugs [J]. *Clinical Medication Journal*, 2008, 6(5): 50-54. doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2008.05.014
- [31] 陈晓晗, 陆静钰, 陆海军. 头颈部鳞状细胞癌靶向治疗进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(9): 1632-1635. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2021.09.036  
CHEN Xiaohan, LU Jingyu, LU Haijun. Advances in targeted therapy for head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2021, 29(9): 1632-1635. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2021.09.036
- [32] Dunn LA, Fury MG, Xiao H, et al. A phase II study of temsirolimus added to low-dose weekly carboplatin and paclitaxel for patients with recurrent and/or metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(7): 1606. doi: 10.1093/annonc/mdx801
- [33] Grünwald V, Keilholz U, Boehm A, et al. TEMHEAD: a single-arm multicentre phase II study of temsirolimus in platin- and cetuximab refractory recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN) of the German SCCHN Group (AIO) [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(3): 561-567. doi:10.1093/annonc/mdu571
- [34] Krouse JH. Development of a staging system for inverted Papilloma [J]. *Laryngoscope*, 2000, 110(6): 965-968. doi:10.1097/00005537-200006000-00015
- [35] Meng YF, Fang GL, Wang XD, et al. Origin site-based staging system of sinonasal inverted papilloma for application to endoscopic sinus surgery [J]. *Head Neck*, 2019, 41(2): 440-447. doi:10.1002/hed.25435
- [36] 李化静, 戴皓, 任婉丽, 等. 鼻内镜联合低温等离子刀手术治疗鼻内翻性乳头状瘤的疗效观察 [J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(24): 3943-3946. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2018.24.013  
LI Huajing, DAI Hao, REN Wanli, et al. Observation of the curative effect of the nasal inverted papilloma treated by nasal endoscopic and low-temperature plasma [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2018, 26(24): 3943-3946. doi:10.3969/j.issn.1672-4992.2018.24.013
- [37] 王胜国, 陈志太, 周本忠, 等. 鼻内镜下联合低温等离子刀切除鼻腔鼻窦内翻性乳头状瘤 37 例 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(2): 67-70. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.090  
WANG Shengguo, CHEN Zhitai, ZHOU Benzong, et al. Thirty-seven cases of inverted papillomas in the nasal cavity and the nasal sinus treated by low-temperature plasma under nasal endoscope [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2021, 35(2): 67-70. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.1.2020.090

(编辑:李纬)