

DOI:10.11798/j.issn.1007-1520.202222237

· 论 著 ·

MMP-2 和 MMP-9 及胃蛋白酶对喉鳞状细胞癌侵袭作用的机制研究

王留珍¹, 王益玲¹, 冯海燕²

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁 530200; 2. 柳州市人民医院 耳鼻咽喉科, 广西 柳州 545006)

摘 要: **目的** 探讨基质金属蛋白酶 2 (MMP-2)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 及胃蛋白酶 (Pepsin) 对喉鳞状细胞癌局部侵袭的作用。**方法** 收集 2020 年 10 月—2022 年 3 月柳州市人民医院耳鼻咽喉科住院手术并经病理确诊的 32 例喉鳞状细胞癌患者的癌组织及其癌旁组织新鲜标本, 通过实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 分别检测 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 在上述组织标本中的表达情况, 结合临床资料分析。**结果** 喉癌组织中 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 表达高于癌旁组织, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); Ⅲ、Ⅳ期组表达水平高于 I、Ⅱ期组 ($P < 0.05$), 淋巴结转移组高于无转移组 ($P < 0.05$); MMP-2、MMP-9 mRNA 在中-低分化鳞状细胞癌组的表达高于高分化组 ($P < 0.05$); Pepsin mRNA 在 60 岁及以上喉癌组中表达高于 60 岁以下组 ($P < 0.05$)。**结论** MMP-2、MMP-9 和 Pepsin 在喉鳞状细胞癌的局部侵袭过程中发挥协同促进作用, 预防和治疗咽喉反流是防止喉癌局部侵袭的重要环节。

关 键 词: 喉鳞状细胞癌; 局部侵袭; 基质金属蛋白酶-2; 基质金属蛋白酶-9; 胃蛋白酶

中图分类号: R739.65

Mechanism of MMP-2, MMP-9 and pepsin on the invasion of laryngeal squamous cell carcinoma

WANG Liuzhen¹, WANG Yiling¹, FENG Haiyan²

(1. Guangxi University of Traditional Chinese Medicine, Nanning 530200, China; 2. Department of Otolaryngology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effect of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2), MMP-9 and pepsin on local invasion of laryngeal squamous cell carcinoma (LSCC). **Methods** Specimens of cancer tissue and paracancerous tissue from 32 patients with LSCC surgically treated in our department between Oct 2020 and March 2022 were collected. The mRNA expressions of MMP-2, MMP-9 and pepsin in the tissue samples were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (qRT-PCR), and analyzed in combination with clinical data. **Results** The mRNA expressions of MMP-2, MMP-9 and pepsin in LSCC tissues were higher than those in the adjacent tissues ($P < 0.05$). The expression levels in stage Ⅲ and Ⅳ groups were higher than those in stage I and Ⅱ groups ($P < 0.05$), and that in lymph node metastasis group was higher than that in non-metastasis group ($P < 0.05$). The mRNA expressions of MMP-2 and MMP-9 in medium-low differentiated LSCC group were higher than those in well differentiated group ($P < 0.05$). The mRNA expression of pepsin in LSCC group with age ≥ 60 years was higher than that in LSCC group with age < 60 years ($P < 0.05$). **Conclusion** MMP-2, MMP-9 and pepsin have synergistic effect on promoting the local invasion of LSCC. Prevention and treatment of laryngopharyngeal reflux is important to prevent local invasion of LSCC.

Keywords: Laryngeal squamous cell carcinoma; Local invasion; MMP-2; MMP-9; Pepsin

基金项目: 柳州市科技计划项目 (2022CAC0203)。
第一作者简介: 王留珍, 女, 硕士, 住院医师。
通信作者: 冯海燕, Email: fenghy52@263.net

喉癌是头颈肿瘤的高发病,我国部分省市的恶性肿瘤就诊患者中,喉癌仅次于鼻咽癌和鼻腔癌,而居于第 3 位^[1],大多数喉癌为鳞状细胞癌。《2020 年全球癌症统计》报告显示,2020 年有 184 615 例新的喉癌病例和 99 840 例死于喉癌^[2]。不同部位的喉癌有局部侵袭扩散和淋巴结转移的趋势,细胞外基质的降解和破坏是肿瘤细胞侵袭转移的重要机制,基质金属蛋白酶(metrix metalloprotein-eas, MMP)能降解细胞外基质成分,其中 MMP-2、MMP-9 在多种肿瘤增殖、侵袭、转移中起关键性作用。在临床实践及前期对头颈肿瘤的研究^[3-4]过程中,我们发现许多喉癌病人同时伴有咽喉反流(La-ryngopharyngeal reflux, LPR),胃蛋白酶(Pepsin)是反流物的主要成分,我们猜想 Pepsin 可能对喉癌的发生和局部侵袭也有重要的促进作用。本研究采用 qRT-PCR 检测喉鳞状喉细胞癌肿瘤组织和肿瘤旁组织中 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 表达情况,同时结合临床资料进行分析,探讨 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin 对喉鳞状细胞癌局部侵袭的作用。

1 材料与方法

1.1 组织样本与临床资料

本研究项目经柳州市人民医院伦理委员会批准,患者或授权人知情同意并自愿参与相关研究。收集柳州市人民医院耳鼻咽喉科手术治疗的喉鳞状细胞癌 32 例。纳入标准:①经我院电子喉镜、颈部 CT 或 MRI 等影像学检查及病理检查确诊的患者;②有手术指征,无手术禁忌。排除标准:①术前放化疗史、甲状腺功能减退、严重心理、精神等疾病;②合并其他恶性肿瘤。分别收集患者癌组织及配对的邻近癌旁组织:癌旁组织为术中快速冰冻确诊为无癌的邻近组织,同时收集喉癌患者分型、分期、年龄等临床资料。

根据国际抗癌联盟(UICC)2017 年第 8 版 TNM 分期方案^[5],将所纳入喉癌患者分为 I、II、III、IV 期,其中 I、II 期共 18 例,III、IV 期共 14 例;纳入喉癌患者均为鳞状细胞癌:其中高分化 22 例、中-低分化 10 例;淋巴结转移情况:淋巴结转移 8 例,未转移 24 例;声门型 21 例,声门上型 4 例,声门下型 1 例,声门旁型 6 例;年龄分组情况:年龄 52 ~ 78 岁,中位数为 66 岁,其中 ≥60 岁 27 例, <60 岁 5 例;不同性别分组中,由于女性喉癌患者仅 2 例,故未探讨不同性别之间的差异。

1.2 主要试剂及仪器

Trizol 提取法提取组织细胞 RNA,提取试剂盒购自北京宝如亿生物公司;荧光定量 PCR 试剂盒购自广西卓一生物公司;荧光定量 PCR 仪为 LightCy-cler® 480 II (美国罗氏)。

1.3 实验方法

分别从所收集的新鲜喉癌组织、癌旁组织样本中提取组织 RNA,根据逆转录试剂盒说明书制备所需 cDNA,以 HS-ACTB 为内参,mRNA 的相对表达量采用 2^{-ΔΔCT}方法计算;qRT-PCR 引物序列如下,所有引物均有桂林卓一生物公司合成(表 1)。

表 1 基因及对应引物序列

基因	引物序列(5'-3')
MMP-2	上游 5' -CACCTACACCAAGAAGCTCCGTCTG-3'
	下游 5' -GTGCCAAGGTCAATGTCAGGAGAG-3'
MMP-9	上游 5' -AGTCCACCCTTGTGCTCTTCCC-3'
	下游 5' -TCTCTGCCACCCGAGTGTAAACC-3'
Pepsin	上游 5' -CATCACCATGAACGGAGAGAC-3'
	下游 5' -CATTGATGCTGAAGACGATGTC-3'

注:MMP-2(基质金属蛋白酶-2);MMP-9(基质金属蛋白酶-9);Pepsin(胃蛋白酶)。下同。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 22.0 统计学软件。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,配对资料统计采用配对 *t* 检验,多组间均数比较采用方差分析;结合临床资料,两组样本均数比较,方差齐采用两独立样 *t* 检验,方差不齐采用非参数秩和检验。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 在喉癌及癌旁组织中的表达情况

MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 在喉癌组织中的表达量均高于癌旁组织,表达均存在差异,且差异具有统计学意义(*P* < 0.05),详见表 2、图 1。

表 2 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 在喉癌及癌旁组织中的表达 ($\bar{x} \pm s$)

mRNA	分组		<i>t</i>	<i>P</i>
	喉癌组	癌旁组		
MMP-2	3.08 ± 1.33	1.34 ± 0.53	8.85	0.001
MMP-9	8.10 ± 1.81	1.48 ± 0.54	19.92	0.001
Pepsin	2.81 ± 1.22	1.29 ± 0.35	7.41	0.009

2.2 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 在喉癌的表达水平与临床特征间的关系

MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 表达水平均与喉癌患者是否淋巴结转移及临床分期相关,伴淋巴结转移的喉癌患者组 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 表达高于无淋巴结转移组 ($P < 0.05$);Ⅲ、Ⅳ期患者喉癌组织中 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 表达高于Ⅰ、Ⅱ期患者 ($P < 0.05$)。在不同病理分化程度分组中,中-低分化患者组中 MMP-2、MMP-9 mRNA 表达高于高分化患者组 ($P < 0.05$),而 Pepsin mRNA 表达同样高于高分化患者组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$);在不同年龄分组中,60 岁及以上患者组中 Pepsin mRNA 表达高于 60 岁以下患者组 ($P < 0.05$),而 MMP-2、MMP-9 mRNA 表达同样高于 60 岁以下患者组,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$);在不同肿瘤部位分组中,声门型喉癌患者 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 表达较非声门型患

者偏低,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体数据见表 3。

3 讨论

1990—2019 年我国喉癌的标化发病率呈上升趋势,特别是在中老年人群的疾病负担仍较为沉重^[6],早期喉癌可以采用激光手术、开放手术和放疗等方法,临床效果大多良好,但多数患者确诊时已发展至中晚期,出现失声、呼吸困难、淋巴结远处转移等,临床分期Ⅰ、Ⅱ期的患者 5 年生存率为 80.17%,而Ⅲ、Ⅳ期仅为 29.31%^[7]。本项目中Ⅲ、Ⅳ期喉癌患者 14 例,约占 44% (14/32),早期病例偏高,虽说病例数不多,但这可能与电子喉镜,特别是窄带成像、高分辨率 CT 等检查的联合使用,以及由三甲医院牵头的医疗联合体措施的落实,基层的肿瘤筛查和防癌意识得到加强,使许多早期患者,甚

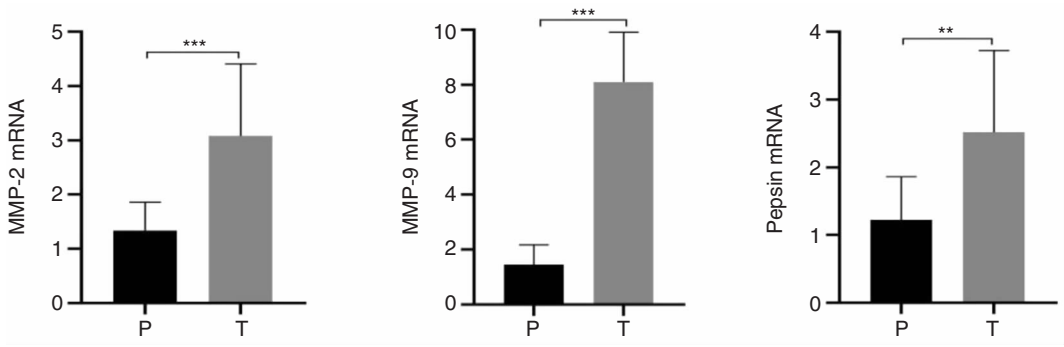


图 1 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 在喉癌及癌旁组织中的表达 注:P(癌旁组织);T(喉癌组织)。

表 3 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin mRNA 在喉癌的表达与临床特征间的关系 ($\bar{x} \pm s$)

分组	mRNA					
	MMP-2	P	MMP-9	P	Pepsin	P
年龄(岁)		0.118		0.381		0.001
≥60	3.30 ± 1.36		8.39 ± 1.58		3.92 ± 2.41	
<60	2.72 ± 1.32		7.93 ± 2.01		1.51 ± 1.72	
淋巴转移		0.001		0.001		0.024
是	3.59 ± 0.96		8.41 ± 2.53		3.07 ± 2.94	
否	2.71 ± 1.47		7.52 ± 2.03		1.73 ± 0.81	
病理分化		0.007		0.010		0.482
高分化	2.04 ± 1.97		7.41 ± 1.03		2.53 ± 1.89	
中低分化	3.84 ± 1.31		9.27 ± 2.56		2.94 ± 3.41	
临床分期		0.021		0.001		0.001
Ⅰ、Ⅱ期	2.31 ± 1.82		6.93 ± 1.82		1.98 ± 2.72	
Ⅲ、Ⅳ期	5.96 ± 2.05		9.57 ± 2.21		3.51 ± 4.28	
肿瘤部位		0.153		0.413		0.803
声门型	2.99 ± 1.38		7.83 ± 1.37		2.63 ± 1.96	
非声门型	3.16 ± 1.79		8.34 ± 2.94		2.90 ± 2.08	

至癌前期病人能及早诊断和处理。

3.1 MMP-2、MMP-9 在喉癌发生发展中的作用

喉癌的病因及发病机制尚不明确,其侵袭转移机制仍为研究热点。MMP 在结直肠癌、口腔鳞状细胞癌、肺癌、乳腺癌、骨恶性肿瘤、血液肿瘤等多种肿瘤发生发展过程中表达上调,越来越多的研究证实 MMP 的升高与肿瘤进展和侵袭性有关^[8-11]。胶原酶(MMP-2、MMP-9)是 MMP 中重要类型之一,通过降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)及基底膜的主要结构蛋白Ⅳ型胶原蛋白,使细胞基底膜破坏甚至缺失、ECM 瓦解而疏松,同时在基质重建过程中,Ⅳ型胶原蛋白水解使内皮下基底膜中隐藏的蛋白质序列暴露,促进血管生成,新血管网络的形成支持营养物质扩散和氧气的输送,促进组织新陈代谢和肿瘤细胞生长,并为癌细胞的增殖和扩散维持良好的微环境^[12]。

在正常生理条件下,健康组织中 MMP-2、MMP-9 表达量非常少,但在肿瘤组织中,肿瘤的侵袭力越强,MMP-2、MMP-9 表达量越多^[13]。Grzelczyk 等^[14]研究发现,MMP-2、MMP-9 mRNA 在癌组织和非肿瘤组织中的表达水平以及术前血清中的蛋白水平均显著高于健康对照组;沉默 MMP-9 使喉癌细胞增殖、侵袭能力明显下降^[15];基质金属蛋白酶抑制因子 2(tissue inhibitors of metalloproteinase 2, TIMP-2)的 mRNA 在癌组织受到明显抑制^[16],引起 MMP-2 高表达,进而促进癌组织生长、侵袭及迁移。在下咽癌患者中,临床分期越晚期的患者肿瘤组织中 MMP-2、MMP-9 的表达量越高,在息肉样患者组织 MMP-2、MMP-9 的表达量几乎为 0^[17]。

本研究中,MMP-2、MMP-9 在喉鳞状细胞癌组织中表达高于配对癌旁组织中的表达,此外,MMP-2、MMP-9 mRNA 表达水平在Ⅲ、Ⅳ期喉癌患者组高于Ⅰ、Ⅱ期患者组;伴淋巴结转移组高于无淋巴结转移组;中-低分化组高于高分化组,相对恶性程度越高的患者中,其表达水平相对偏高,且差异具有统计学意义,说明在喉鳞状细胞癌向邻近部位侵袭和淋巴结转移等发展过程中,MMP-2、MMP-9 可能参与基质屏障的破坏,从而导致肿瘤的局部侵袭等恶性行为的发生。

3.2 Pepsin 在喉癌发生发展中的作用

3.2.1 Pepsin 增加喉癌发病风险 许多研究证实 LPR 增加喉癌发病的风险^[18],存在反流的情况下,肿瘤抑制因子钙黏蛋白 E(e-cadherin, E-Cad)的表达会降低^[19]。在声门型喉癌患者中,反流阳性声门

癌环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达明显高于反流阴性声门癌,咽喉反流因子可能通过增加 COX-2 的表达引起组织损伤、炎症以及肿瘤细胞的进展^[20]。Pepsin 作为咽喉反流物中主要成分之一,多组实验发现 Pepsin 暴露有利于细胞增殖、集落形成以及迁移^[21-22]。有学者研究发现:在喉恶性肿瘤、良性肿瘤及无咽喉反流症状或体征的对照者唾液中,Pepsin 浓度依次降低,且恶性病变组中高阳性样本数量最多,故 Pepsin 在喉良恶性肿瘤的发生发展中均起重要作用^[23]。将下咽癌细胞暴露于不同浓度梯度(0.01、0.1 mg/mL 或 1 mg/mL)Pepsin 中,随着 Pepsin 浓度的增加,细胞转移和集落形成能力明显提高^[24]。另有学者分别用 0.1 mg/mL Pepsin 以及正常生长培养基(对照)体外处理正常喉上皮细胞 1 h,并通过 RNA 测序发现单次、短暂地暴露于 Pepsin 的喉上皮细胞中,397 个基因在 Pepsin 处理后表现出不同的表达情况,包括癌症相关分子和 KRT82 以及长链非编码 RNA、脂蛋白受体相关蛋白的失调,揭示了 Pepsin 可能导致癌变的另一机制^[25]。

3.2.2 Pepsin 在喉癌发病过程中的激活机制 Pepsin 作为咽喉反流物的关键成分,胃质子泵 H⁺/K⁺ATPase 产生的胃酸使其保持活性,胃 H⁺/K⁺ATPase 由胃壁细胞表达,是位于不同染色体上由 ATP4A 和 ATP4B 基因编码的 α 和 β 亚单位组成的异二聚体复合物。Altman 等^[26]认为 H⁺/K⁺ATPase 在 LPR 患者的喉黏液腺及导管中有不同程度表达,在不可逆的反流病变或癌组织,反流导致的化生、癌性食管和颌下腺及喉组织,也有其表达,喉质子泵的局部酸分泌可能激活反流过程中沉积的 Pepsin,从而引起进一步的损害。另外,Johnston 等^[27]研究证实,下咽上皮细胞通过受体介导的内吞作用摄取 Pepsin,运往细胞内某些低 pH 的细胞器如高尔基体囊泡中,合适的 pH 环境使 Pepsin 活化而引起细胞损伤。McCormick 等^[28]在表达全质子泵的喉癌和反流的细胞中观察到线粒体损伤和基因表达的变化,而表达单个亚单位的没有此变化,进一步说明上气道黏膜功能性 H⁺/K⁺ATPase 表达的胃酸可能导致炎症和肿瘤局部细胞的分子变化。

本研究中,Pepsin mRNA 在喉鳞状细胞癌组织中表达高于癌旁组织,且在伴淋巴结转移、临床分期Ⅲ、Ⅳ期患者及 60 岁及以上患者喉癌组织中高表达,如同反流性食管炎引起细胞 DNA 损伤、增殖过度等细胞变性而致 Barrett 食管,增加患食管癌的风

险,喉癌患者中可能存在咽喉反流中的 Pepsin 或潜伏于咽喉组织中的惰性 Pepsin 被反流的胃酸激活,促使喉癌肿瘤生长转移。

3.3 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin 在喉鳞状细胞癌侵袭过程中的协同促进作用

上述结果均提示在喉鳞状细胞癌病变过程中 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin 可能破坏黏膜屏障,在肿瘤发生、进展、局部侵袭过程中,与肿瘤侵袭基因发挥协调促进作用,喉鳞状细胞癌病理分化恶性程度越高、临床分期越晚者,MMP-2、MMP-9 及 Pepsin 表达水平越高,在临床中,或许可以对手术患者检测 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin 的表达水平,有助于高危患者亚群的判断,表达水平较高者考虑加强随访,或结合患者身体情况术后考虑辅助放化疗,以使患者获得最大受益,减缓肿瘤进展;对于不能手术或者放化疗不敏感的喉鳞状细胞癌患者,或许可以考虑使用抑制 MMP-2、MMP-9 表达的生物抑制剂,可能降低肿瘤浸润转移风险。同时,在喉鳞状细胞癌预防过程中,特别对于老年人的咽喉反流进行干预,有助于延缓肿瘤的局部侵袭和扩散。

本次研究样本例数偏少,深入研究挖掘 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin 在喉鳞状细胞癌组织中的表达情况及临床意义,更进一步在分子层面挖掘其通过哪种信号通路或途径发挥调控作用,可能是未来研究的方向之一,由于有限的时间,关于入组患者 5 年生存率、病死率的相关研究尚未完成,有待以后继续研究,随着越来越深入的研究,期待 MMP-2、MMP-9 及 Pepsin 能够在喉鳞状细胞癌预防、诊断、治疗等方面得到更广阔的前景。

参考文献:

- [1] Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(5): 363–385.
- [2] 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.
- [3] Feng HY, Zhou Y, Zhou SP, et al. Surgical strategies for glottic carcinoma with a giant thyroid tumor A case report and literature review[J]. Ann Ital Chir, 2021, 10: S2239253X21033041.
- [4] Feng H, Zhou Y, Wang L, et al. Consumption of processed food and risk of nasopharyngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Transl Cancer Res, 2022, 11(4): 872–879.
- [5] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 8th ed. New York: Springer, 2016: 203–220.
- [6] 龚恒, 吴俐萍, 吴倩, 等. 1990—2019 年中国喉癌疾病负担分析[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2021, 13(12): 53–59.
- [7] 邹庆云, 刘映岐, 查旭东, 等. 174 例喉癌患者手术预后及影响因素分析[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志, 2020, 26(4): 421–425.
- [8] Claesson-Welsh L. How the matrix metalloproteinase MMP14 contributes to the progression of colorectal cancer[J]. J Clin Invest, 2020, 130(3): 1093–1095.
- [9] Ren ZH, Wu K, Yang R, et al. Differential expression of matrix metalloproteinases and miRNAs in the metastasis of oral squamous cell carcinoma[J]. BMC Oral Health, 2020, 20(1): 24.
- [10] Hsiao YH, Su SC, Lin CW, et al. Pathological and therapeutic aspects of matrix metalloproteinases: implications in childhood leukemia[J]. Cancer Metastasis Rev, 2019, 38(4): 829–837.
- [11] Miguel AFP, Mello FW, Melo G, et al. Association between immunohistochemical expression of matrix metalloproteinases and metastasis in oral squamous cell carcinoma: Systematic review and meta-analysis[J]. Head Neck, 2020, 42(3): 569–584.
- [12] Chantrain CF, Henriot P, Jodele S, et al. Mechanisms of pericyte recruitment in tumour angiogenesis: a new role for metalloproteinases[J]. Eur J Cancer, 2006, 42(3): 310–318.
- [13] Noruzi S, Azizian M, Mohammadi R, et al. Micro-RNAs as critical regulators of matrix metalloproteinases in cancer[J]. Cell Biochem, 2018, 119(11): 8694–8712.
- [14] Grzelczyk WL, Wróbel-Roztropiński A, Szemraj J, et al. Matrix metalloproteinases (MMPs) and inhibitor of metalloproteinases (TIMP) mRNA and protein expression in laryngeal squamous cell carcinoma[J]. Arch Med Sci, 2019, 15(3): 784–791.
- [15] 左文娜, 朱虹, 金爱燕. 沉默 MMP-9 对喉癌细胞侵袭、迁移及 PI3K/Akt 磷酸化水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2021, 20(10): 991–996.
- [16] 廖天志, 成宏. 人参皂苷 Rg3 联合沉默 MMP-9 抑制乳腺癌肿瘤细胞的生长和转移[J]. 河北医药, 2020, 42(9): 1285–1290.
- [17] Song Z, Wang J, Su Q. The role of MMP-2 and MMP-9 in the metastasis and development of hypopharyngeal carcinoma[J]. Braz J Otorhinolaryngol, 2019, 87(5): 521–528.
- [18] Vaezi MF, Qadeer MA, Lopez R, et al. Laryngeal cancer and gastroesophageal reflux disease: a case-control study[J]. Am J Med, 2006, 119(9): 768–776.
- [19] Wood JM, Hussey DJ, Woods CM. Biomarkers and laryngopharyngeal reflux[J]. J Laryngol Otol, 2011, 125(12): 1218–1224.
- [20] 吕艳春, 王丽萍, 王思宁. 咽喉反流对声门型喉癌中 COX-2 mRNA 表达的影响[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2014, 28(6): 359–361, 365.
- [21] Niu K, Guo C, Teng S, et al. Pepsin promotes laryngopharyngeal neoplasia by modulating signaling pathways to induce cell proliferation[J]. PLoS One, 2020, 15(1): e0227408.
- [22] Tan JJ, Wang L, Mo TT, et al. Pepsin promotes IL-8 signaling-induced epithelial-mesenchymal transition in laryngeal carcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2019, 19: 64.
- [23] Zubčić Ž, Mendes T, Včeva A, et al. Presence of pepsin in la-

ryngeal tissue and saliva in benign and malignant neoplasms[J]. Biosci Rep,2020,40(11):BSR20200216.

[24] Kelly EA, Samuels TL, Johnston N. Chronic pepsin exposure promotes anchorage-independent growth and migration of a hypopharyngeal squamous cell line [J]. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014,150(4):618 – 624.

[25] Samuels TL, Zimmermann MT, Zeighami A, et al. RNA sequencing reveals cancer-associated changes in laryngeal cells exposed to non-acid pepsin[J]. Laryngoscope,2021,131(1):121 – 129.

[26] Altman KW, Waltonen JD, Hammer ND, et al. Proton pump (H^{+}/K^{+} -ATPase) expression in human laryngeal seromucinous glands[J]. Otolaryngol Head Neck Surg,2005,133(5):718 – 724.

[27] Johnston N, Wells CW, Samuels TL, et al. Rationale for targeting pepsin in the treatment of reflux disease[J]. Ann Otol Rhinol Laryngol,2010,119(8):547 – 558.

[28] McCormick CA, Samuels TL, Battle MA, et al. H^{+}/K^{+} ATPase expression in the larynx of laryngopharyngeal reflux and laryngeal cancer patients[J]. Laryngoscope,2021,131(1):130 – 135.

(收稿日期:2022 – 05 – 30)

本文引用格式:王留珍,王益玲,冯海燕. MMP-2 和 MMP-9 及胃蛋白酶对喉鳞状细胞癌侵袭作用的机制研究[J]. 中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2022,28(5):50 – 55. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202222237

Cite this article as: WANG Liuzhen, WANG Yiling, FENG Haiyan. Mechanism of MMP-2, MMP-9 and pepsin on the invasion of laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Chin J Otorhinolaryngol Skull Base Surg, 2022,28(5):50 – 55. DOI:10. 11798/j. issn. 1007 – 1520. 202222237