

基质金属蛋白酶在喉癌靶向治疗中的研究进展

王芳武 周学军

(海南医学院第一附属医院 海南海口 570102)

摘要: 喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤, 喉鳞状细胞癌为其主要病理类型, 对患者生命造成严重威胁。喉癌由于解剖位置较为隐蔽, 早期症状不明显, 所以通常诊断确定时半数以上病患已将近晚期, 错过了通过手术等方式治疗的最佳时间段, 即使某些患者在早期接受相关手术和放射性治疗, 并暂时取得了比较好的局部控制率, 但也不能杜绝癌细胞远处转移扩散的可能性。尽管近年来随着医学的快速发展, 手术、放疗、分子靶向治疗等治疗方式不断改善, 但患有此类疾病患者的预后仍不尽人意。近年来研究发现基质金属蛋白酶(MMPs)在促进肿瘤生长、血管形成、细胞迁移和肿瘤侵袭等多个环节中都扮演了重要角色, 与喉癌的发生发展密切相关, 有望成为一个新的喉癌治疗靶点。本文就 MMPs 的生物学特性、MMPs 对喉癌发生发展的作用、MMPs 抑制策略作为抗癌靶点三个方面进行综述。

关键词: 基质金属蛋白酶; 肿瘤; 喉癌; 细胞外基质; 靶向治疗

喉癌(尤其是喉鳞状细胞癌)到晚期后对辅助性放疗的敏感性相较于基底细胞癌而言较差, 而根治性手术和后期的放疗对晚期喉癌的治疗效果也不够理想。肿瘤靶向治疗是通过将带有一定特异性的载体把药物或其他可行的活性物质有目的地运送到准确部位, 从而可以将治疗作用或药物效应尽量准确定位在特定的靶细胞、组织或器官内, 却可以不影响周围的正常细胞、组织和器官的功能, 进而大幅提高效力、降低副作用的一种可行疗法^[1]。因此, 喉癌的分子靶向治疗一直是临床的研究热点。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)是一组自然界进化中高度保守的依赖锌和钙的内肽酶, 在细胞外基质(extracellular matrix, ECM) 胶原蛋白降解中起关键作用^[2]。近年来, 大量研究发现^[3], MMPs 表达于正常生理情况下水平极低, 而在炎症因子、生长因子、高糖和氧化应激等环境及病理条件下 MMPs 表达水平显著上调, 肿瘤组织中 MMPs 基因表达增加与临床状态、组织病理学分级和转移发生之间存在相关性。许多学者认为, MMPs 的高表达可作为喉癌患者肿瘤侵袭性和预后较差的潜在标志物, 有望成为喉癌等肿瘤疾病的临床治疗药物靶点。基于此, 本文就 MMPs 的生物学特性、MMPs 对喉癌发生发展的作用、MMPs 抑制策略作为抗癌靶点三个方面进行综述。

1. MMPs 的生物学特性

1.1 结构和来源

MMPs 是高度同源的、多结构域、含锌(Zn^{2+})的金属蛋白酶, 可降解细胞外基质(ECM)的各种蛋白质成分。MMPs 具有共同的核心结构, 通常由约 20 氨基酸的信号肽、约 80 氨基酸的前肽、约 170 氨基酸的催化金属蛋白酶结构域、可变长度的接头肽(铰链区)和约 200 个氨基酸的血色素结合蛋白样 C 末端结构域组成。MMP-7(matrilysin-1)、MMP-26(matrilysin-2)和 MMP-23 不包括铰链区和血色素结合蛋白结构域, 而 MMP-23 具有独特的富含半胱氨酸结构域和免疫球蛋白结构域^[4]。MMPs 的活性依赖于锌离子(Zn^{2+}), 其催化结构域由 2 个 Zn^{2+} 结合区和 1 个钙离子(Ca^{2+}) 结合区组成, 2 个 Zn^{2+} 结合区中又包含了 1 个位于 MMPs 酶活性中心的催化性结合区与一个保守的锌整合所必需的三组氨酸序列, 共同参与 MMPs 催化过程^[5]。MMPs 酶原活化的关键位点是前肽结构域包含高度保守的序列中的半胱氨酸残基, 因此其裂解过程是 MMPs 激活的关键。血色素结合蛋白样 C 末端结构域和催化区之间称为铰链区, 该区域通过二血色素结合蛋白区末端氨基酸残基和硫键连接, 该区域可能会参与到 MMPs 激活过程中的分子折叠等过程。血色素结合蛋白样 C 末端结构域与 MMPs 底物特异性经研究存在相关性, 同时也在 MMPs 与组织金属蛋白酶抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)的结合过程中扮演重要角色。此外, 部分 MMPs 基质金属蛋白酶家族成员直接存在于弗林蛋白酶激活序列 RRRKR 中, 并作用于该类 MMPs 酶原的直接激活。

MMPs 由结缔组织、促炎细胞和子宫胎盘细胞分泌, 包括成纤维细胞、成骨细胞、内皮细胞、血管平滑肌、巨噬细胞、中性粒细胞、淋巴细胞等。真皮成纤维细胞和白细胞是 MMP-2、16 的主要

来源, 血小板是 MMP-1、-2、-3 和 -14 的重要来源。一般而言, MMPs 要么从细胞分泌, 要么通过蛋白聚糖(如硫酸乙酰肝素糖聚糖)锚定在质膜上。

1.2 种类与功能

目前已鉴定出 MMP 家族的 26 个成员, 编号为 MMP-1 至 26。根据其底物和生成片段的同源性, MMPs 分为六类, 分别为: 胶原酶、明胶酶、基质溶解素、基质溶解素、弗林蛋白酶激活的 MMP 和其他分泌型 MMP。IV 型胶原酶是 MMP 中最重要的一类, 主要以两种形式存在: 分子量为 72 ku 的非糖基化 MMP-2 与分子量为 92 ku 的糖基化 MMP-9。目前, 医学界对 MMP-2 的研究更为深入。编码 MMP-2 的基因位于人类染色体 16q21 上, 由 13 个外显子和 12 个内含子组成, 结构基因总长度为 27 kb。MMP-2 蛋白的底物是 IV、V、VII 和 X 型胶原蛋白和弹性纤维。MMPs 参与滋养层植入、胚胎发生、骨生长、血管生成、伤口愈合和组织再生。在结缔组织细胞中观察到 MMP 基因的表达, 主要在成纤维细胞中, 但也在中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞和内皮细胞中。MMPs 的生物活性在以下水平上受到调节: 基因转录、MMP mRNA 半衰期调节、细胞分泌 MMP 的调节、前酶形式激活、催化活性酶的抑制和抑制酶的活化^[6]。另外, MMPs 也受到神经免疫激素的调制。

ECM 最重要的功能是维持组织具有其特定的结构与生化特性。细胞外基质为细胞保护免受有害物理因素的影响创造了特殊的生理微环境, 并促进信号传递。胶原蛋白作为细胞外基质成分之一, 其降解是发育、形态发生、组织重塑和修复的一个非常重要的过程。它在生理条件下受到严格调控, 其失调是癌症、类风湿性关节炎、肾炎、脑脊髓炎、慢性溃疡和纤维化等疾病的病因之一。ECM 降解涉及不同类型的蛋白酶, 生理状态下, MMPs 可维持 ECM 正常结构和功能, 包括降解 ECM 的各类型蛋白质底物、促进细胞分化及调节各种细胞和信号通路, 也会作用在机体的血管再造、破口痊愈等生理过程。病理状态下, MMPs 则会作用于肿瘤细胞的高速成长和扩散、在心血管疾病和炎症疾病的相关病理过程中也会有重要作用。肿瘤细胞可与层黏连蛋白及基底膜表面受体纤维连接蛋白结合, 结合后可生成 MMPs 或间接引导基质细胞生成 MMPs, 在基底膜被降解时, 也作用于细胞外环境中血管内皮生长因子和表皮生长因子使之提升, 直接导致了肿瘤血管生长和肿瘤侵袭转移^[7]。

2. MMPs 对喉癌发生发展的作用

2.1 MMPs 在喉癌中的表达情况

Grzelczyk 等^[8]采用实时定量实时聚合酶链反应法对 96 例喉鳞状细胞癌与非肿瘤患者手术的组织样本中检测 MMP-2、MMP-9、MMP-7 及其组织抑制剂 TIMP-2 的 mRNA 表达和蛋白水平, 结果发现血清中 MMP-2、MMP-7、MMP-9、TIMP-2 蛋白水平和喉鳞状细胞癌组织中 mRNA 表达均高于对照组, 表明 MMPs、TIMP 可能与喉癌发生有关, 提示检测血清 MMP-2、MMP-7、MMP-9 和 TIMP-2 水平可能有助于喉鳞状细胞癌的诊断。一项纳入了七项病例对照研究的荟萃分析显示^[9], 与正常喉组织相比, MMP-2 蛋白在

喉癌组织中高表达；与高分化喉癌相比，中低分化喉癌 MMP-2 蛋白表达水平较高；与无淋巴结转移的喉癌相比，有淋巴结转移的喉癌 MMP-2 蛋白表达显著升高，表明 MMP-2 蛋白在喉癌中的高表达与肿瘤分化水平和颈部淋巴结转移相关，MMP-2 蛋白高表达可能在喉癌的发生、发展和预后中发挥重要作用。刘玉东等^[12]报道，与癌旁组织相比，喉鳞状细胞癌组织样本中 MMP-9 蛋白的阳性表达率升高，MMP-9 蛋白阳性表达提示喉癌进展和患者的不良预后。Lotfi 等^[13]在一项包括 20 名患者的研究中发现，与健康对照组相比，喉鳞状细胞癌病例血清中 MMP-2 和 MMP-9 均显著升高，且均与淋巴结受累相关。Matulka Marlina 等^[14]通过收集 27 例喉鳞状细胞癌患者与 25 例良性对照组患者的组织样本发现，喉鳞状细胞癌患者血清中 MMP-9 异常高表达。另一项研究^[15]调查了 49 名患者的治疗前和治疗后血清明胶酶水平，结果显示治疗后 MMP-9 水平显著降低，表明该分子可能作为喉癌中的肿瘤标志物。上述研究表明，MMP-2、MMP-9、MMP-7 等 MMPs 在喉癌组织中呈高水平表达，在喉癌的早期诊断、治疗等方面具有重要意义。

2.2 MMPs 对组织新生血管的作用或影响

血管生成是指新血管或毛细血管从先前存在的脉管系统中生长出来的过程，它对于组织代谢或参与伤口愈合的细胞、骨髓和基质细胞的营养物质的扩散和氧气的输送至关重要，是肿瘤生长和发育的必要条件^[16]。血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）是内皮细胞特有的有丝分裂因子，在血管生成过程中发挥重要作用，它可刺激新生血管形成并增加其通透性，并通过 VEGF 受体 2 (FLK1) 的信号传导在肿瘤发生发展过程中均诱导血管生成^[17]。研究发现，MMPs 与组织血管新生相关，MMPs 促进血管生成的机制之一是促进基底膜和细胞外基质降解，基底膜的破坏使内皮细胞从现有血管迁移到新生血管^[18]。此外，MMP-2 和 MMP-9 通过编辑聚集蛋白聚糖、胶原蛋白、弹性蛋白、纤连蛋白以及潜在的信号蛋白对 ECM 进行动态重塑的调节，还通过释放 VEGF，促进微血管的生成，瘤内微血管密度随之升高，从而促进肿瘤的生长^[19-20]。MMP-1 活性促进血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 的表达，刺激丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 MARK2 并激活转录因子 NF- κ B，刺激血管重塑和血管生成。MMP-7 则通过调节人脐静脉内皮细胞中的 VEGF 通路，降解可溶性 VEGFR-1，进而促进血管生成。林雁等^[21]的研究证实，MMP-2 在喉癌组织、喉部正常黏膜组织中的阳性表达率分别为 72.22%、40.00%，VEGF 在喉癌组织与喉部正常黏膜组织中的阳性表达率分别为 70.37%、46.67%，差异具有显著性；且随着喉癌组织恶性程度加重，MMP-2 和 VEGF 表达越高，这与 VEGF 诱导新血管再生，诱导喉癌细胞的浸润与转移相关，这与杨雪等^[22]的研究结果类似。促红素肝细胞受体 A2 (Erythropoietin-producing hepatocellular receptor A2, EphA2) 及其配体 EphrinA1 是 Eph 家族的关键成员，在肿瘤血管生成过程中也起着关键作用，ephrinA1/EphA2 的过表达可能有助于肿瘤血管生成并作为癌症的新治疗靶点^[23]。缺氧也是实体瘤最重要的特征之一，缺氧诱导因子 (HIF) 在细胞对肿瘤缺氧微环境的适应性反应中发挥着重要作用。HIF-1 α 是负责在缺氧条件下激活转录反应的最重要因子，可诱导多种促血管生成因子的表达。Ma 等^[24]深入研究了口腔鳞状细胞癌标本中 MMP-2 和 MMP-9 的表达及其在缺氧刺激下的变化，结果表明 MMP-2 的上调主要有助于口腔鳞状细胞癌血管生成中缺氧诱导的 ephrinA1 分泌，提示 ephrinA1 分泌可能是由 HIF-1 α /MMP-2 信号级联介导的一种新机制，其可能以旁分泌方式在口腔鳞状细胞癌新生血管形成中起关键作用。

2.3 促进喉癌细胞侵袭和转移

恶性肿瘤最显著的生物学特征之一是可以从原发部位转移到邻近或远处器官形成继发性肿瘤，转移是影响肿瘤患者治疗效果和预后的重要因素^[25]。肿瘤细胞浸润是肿瘤转移的第一步，其侵袭始于由基底膜和细胞外基质形成的屏障结构的破坏^[26-27]。Peters 等^[28]发现 MMPs 几乎可以降解细胞外基质的所有蛋白质成分，破坏阻碍癌细胞侵袭的组织学屏障，从而在肿瘤侵袭和转移中发挥关键作

用。MMP-2 基因 5' 侧翼序列中的增强子包含两个 GC 盒，而不是一个 TATA 盒。活化的 MMP-2 位于细胞穿透基质的突出部分，表明它可能在细胞间基质成分和基底膜 IV 型胶原的主要成分的酶促裂解中起主导作用。MMP-2 的激活可以促进肿瘤细胞通过细胞外基质屏障和血管壁基底膜进入宿主微环境，促进肿瘤细胞脱离原发肿瘤并侵袭转移到邻近的肿瘤细胞。淋巴转移是喉癌早期转移方式，其中以声门上型癌占比最多，使喉癌的治疗难度增加。据文献报道^[29]，36 例喉癌患者手术切除的喉癌组织与正常组织对比发现，喉癌组织中的 MMP-14 阳性表达率高于正常组织，且与患者病情分期、淋巴结转移程度相关，与陈建良等^[30]的研究部分相符。Marlena Matulka 等^[31]的免疫组化实验结果表明，MMP-9 在喉鳞状细胞癌组织中的表达量高于癌旁正常组织，颈部淋巴结转移患者高于无颈部淋巴结转移患者，提示 MMP-9 可能对喉鳞状细胞癌患者的肿瘤细胞转移产生影响，高表达 MMPs 意味着预后不良因素增加。因此 MMPs 在判断喉癌的侵袭转移方面可能有重要的临床意义。

3. MMPs 抑制策略作为抗癌靶点

由上文可知，MMPs 在喉癌进展的主要阶段发挥着重要作用，包括在肿瘤组织中高度表达、参与肿瘤细胞的血管生成、侵袭和转移等。因此，抑制 TME 中 MMPs 的表达和活性可以阻断喉癌血管生成与转移过程。MATT 是一种有效的 MMP 抑制剂，通过模拟 MMP 的底物与 MMP 竞争发挥作用。研究表明^[32]，MATT 可使 MMP-1、MMP-2、MMP-7、MMP-9 和 MMP-14 的表达下调 50%。Lv 等^[33]建立了一种由透明质酸-紫杉醇前药和 marimastat (MATT) / β -酪蛋白 (CN) 复合物组装而成的新型纳米给药平台，降低了肿瘤细胞中 MMP 的表达 (100%) 和活性 (50%)，还能有效阻断转移和血管生成，为癌症的靶向治疗和纳米药物的合理设计提供了新的思路。目前，TIMPs 一方面可通过内源抑制 MMPs 酶活性从而抑制 ECM 的降解；另一方面可通过干扰细胞外因子 (干扰素可以抑制 MMPs 转录) 和阻断信号转导通路，如 MAPK 通路或 ERK 通路来实现对 MMPs 的抑制^[34]。TIMPs 与 MMPs 之间的平衡是维护健康组织的重要因素，若这种平衡被打破则会诱发炎症或癌症等病理状态。TIMPs 包括 TIMP-1、TIMP-2、TIMP-3、TIMP-4 四个分型，其中 TIMP-2 与喉癌的发展和侵袭关系最为密切。TIMP-2 是唯一以组成型方式表达并具有抑制所有金属蛋白酶活性的酶。TIMP-2 已在许多癌症中被发现，包括肺癌、口腔癌、乳腺癌、甲状腺癌和食管癌等，且在大多数肿瘤中观察到的 TIMP-2 表达与疾病的临床病程之间存在相关性，肿瘤预后越差，MMP 与 TIMP 的计量比值越高^[35-36]。Pietruszewska 等^[37]纳入 210 名接受手术治疗头颈癌患者，免疫组织化学研究观察到 MMP-2 表达与淋巴结转移密切相关；随访发现，TIMP-2 高表达患者面临淋巴结复发的风险更高，在 MMP-2、MMP-9 表达阳性的病例总生存率较短，TIMP-2 阳性表达的患者总生存期和无痛生存期均显著缩短，说明 MMPs 及 TIMPs 之间的失衡在头颈癌的进展和患者预后中起重要作用。可见将 MMPs 抑制策略作为喉癌的抗癌靶点具有一定的可行性，但仍需进一步研究。

4. 展望

目前，癌症是全球死亡的主要原因，喉癌是头颈部常见的恶性肿瘤之一。既往研究表明，MMPs 在喉癌组织中呈高水平表达，参与 ECM 重塑和喉癌细胞凋亡、细胞迁移、血管生成等过程，在喉癌的早期诊断、治疗等方面具有重要意义。因此，MMPs 抑制剂可作为抗癌药物的靶点之一，临床上可通过生物工程的方式改变 MMPs 及其抑制剂 TIMPs 的表达水平来改善喉癌患者的疾病发展和预后状况，为喉癌的新靶向治疗策略的实施带来曙光。

参考文献：

- [1] Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity[J]. Eur J Pharmacol, 2018, 834(11):188-196.
- [2] Bassiouni W, Ali MAM, Schulz R. Multifunctional intracellular matrix metalloproteinases: implications in disease[J]. FEBS J, 2021, 288(24):7162-7182.
- [3] Narula S, Tandon C, Tandon S. Role of Matrix Metalloproteinases

- in Degenerative Kidney Disorders. *Curr Med Chem*. 2018;25(15):1805–1816. PMID: 29210632.
- [4]Gresele P, Falcinelli E, Sebastiano M, et al. Matrix Metalloproteinases and Platelet Function. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;147:133–165. Epub 2017 Mar 21. PMID: 28413027.
- [5]Cui N, Hu M, Khalil RA. Biochemical and Biological Attributes of Matrix Metalloproteinases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2017, 147(4):1–73.
- [6]Shimoda M. Extracellular vesicle-associated MMPs: A modulator of the tissue microenvironment[J]. *Adv Clin Chem*, 2019, 88(9):35–66.
- [7]Wang X, Khalil RA. Matrix Metalloproteinases, Vascular Remodeling, and Vascular Disease[J]. *Adv Pharmacol*, 2018, 81(7):241–330.
- [8]Scheau C, Badarau IA, Costache R, et al. The Role of Matrix Metalloproteinases in the Epithelial–Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma[J]. *Anal Cell Pathol (Amst)*, 2019, 20(6):9423907.
- [9]Javadian M, Gharibi T, Shekari N, et al. The role of microRNAs regulating the expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in breast cancer development, progression, and metastasis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5):5399–5412.
- [10]Grzelczyk WL, Wróbel–Roztropiński A, Szmraj 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.
- [11]Liu RR, Li MD, Li T, et al. Matrix metalloproteinase 2 (MMP2) protein expression and laryngeal cancer prognosis: a meta analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2):2261–2266.
- [12]刘玉东,甄娟,韩晓丽,等.转移相关蛋白2、锌指转录蛋白与基质金属蛋白酶9在喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J].*中国耳鼻咽喉头颈外科*,2020,27(09):507–511.
- [13]Lotfi A, Mohammadi G, Saniee L, et al. Serum Level of Matrix Metalloproteinase-2 and -9 in Patients with Laryngeal Squamous Cell Carcinoma and Clinical Significance[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015, 16(15):6749–6751.
- [14]Matulka M, Konopka A, Mroczo B, et al. Expression and Concentration of Matrix Metalloproteinase 9 and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases 1 in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Dis Markers*. 2019 Apr 18;2019:3136792.
- [15]Tsiropoulos G, Papadas T, Triantaphyllidou Ie, et al. Pre-treatment gelatinases' serum levels and post-treatment changes in laryngeal cancer patients[J]. *Hippokratia*, 2013, 17(3):220–227.
- [16]Quintero–Fabián S, Arreola R, Becerril–Villanueva E, et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. *Front Oncol*, 2019, 9(4):1370–1391.
- [17]Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) – key factor in normal and pathological angiogenesis[J]. *Rom J Morphol Embryol*, 2018, 59(2):455–467.
- [18]Myasoedova VA, Chistiakov DA, Grechko AV, et al. Matrix metalloproteinases in pro-atherosclerotic arterial remodeling. *J Mol Cell Cardiol*. 2018 Oct;123:159–167.
- [19]Liu Y, Zhang H, Yan L, et al. MMP-2 and MMP-9 contribute to the angiogenic effect produced by hypoxia/15–HETE in pulmonary endothelial cells[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 121(11):36–50.
- [20]Li H, Lu S, Chen Y, et al. AKT2 phosphorylation of hexokinase 2 at T473 promotes tumorigenesis and metastasis in colon cancer cells via NF- κ B, HIF1 α , MMP2, and MMP9 upregulation. *Cell Signal*. 2019 Jun;58:99–110.
- [21]林雁,尹芳,袁莹,等.基质金属蛋白酶-2和血管内皮生长因子在喉癌中的表达及意义[J].*重庆医学*,2014,43(16):1972–1974.
- [22]杨雪,冯志星,彭丽娜,等.喉癌组织中 MMP-2 和 VEGF 的表达与转移相关性的研究[J].*广西医科大学学报*,2021,38(10):1917–1920.
- [23]周凌智,张本斯,鲁雪静,等.促红细胞生成素产生肝细胞受体 A2、肝配蛋白 A1 在乳腺癌组织的表达及意义[J].*中华实验外科杂志*,2021,38(04):615–619.
- [24]Ma TT, Wang L, Wang JL, et al. Hypoxia-Induced Cleavage Of Soluble ephrinA1 From Cancer Cells Is Mediated By MMP-2 And Associates With Angiogenesis In Oral Squamous Cell Carcinoma[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12(10):8491–8499.
- [25]Gensbittel V, Kräter M, Harlepp S, et al. Mechanical Adaptability of Tumor Cells in Metastasis[J]. *Dev Cell*, 2021, 56(2):164–179.
- [26]Bakir B, Chiarella AM, Pitarresi JR, et al. EMT, MET, Plasticity, and Tumor Metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2020, 30(10):764–776.
- [27]Pastushenko I, Blanpain C. EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis[J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3):212–226.
- [28]Peters F, Becker–Pauly C. Role of meprin metalloproteases in metastasis and tumor microenvironment[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2019, 38(3):347–356.
- [29]吴筱蔓,周兴星,顾翔,等.LC3、MMP-14 及 PD-1 在喉癌中的表达及与病理特征和预后的相关性[J].*西部医学*,2021,33(12):1787–1792.
- [30]陈建良,鲁慧文,蒋志云,等.PTEN、TIMP-1 及 XIAP 在老年喉癌癌前病变中的表达及临床意义[J].*解放军医药杂志*,2021,33(12):6–9+29.
- [31]Matulka M, Konopka A, Mroczo B, et al. Expression and Concentration of Matrix Metalloproteinase 9 and Tissue Inhibitor of Matrix Metalloproteinases 1 in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma. *Dis Markers*. 2019 Apr 18;2019:3136792.
- [32]Behrends M, Wagner S, Kopka K, et al. New matrix metalloproteinase inhibitors based on γ -fluorinated α -aminocarboxylic and α -aminohydroxamic acids[J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(13):3809–3818.
- [33]Lv Y, Zhao X, Zhu L, et al. Targeting intracellular MMPs efficiently inhibits tumor metastasis and angiogenesis[J]. *Theranostics*, 2018, 8(10):2830–2845.
- [34]Gonzalez–Avila G, Sommer B, García–Hernández AA, et al. Matrix Metalloproteinases' Role in Tumor Microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1245:97–131.
- [35]Juchniewicz A, Kowalczyk O, Milewski R, et al. MMP-10, MMP-7, TIMP-1 and TIMP-2 mRNA expression in esophageal cancer. *Acta Biochim Pol*. 2017;64(2):295–299.
- [36]Stanciu AE, Zamfir–Chiru–Anton A, Stanciu MM, et al. Imbalance between Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases Promotes Invasion and Metastasis of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Clin Lab*. 2017 Oct 1;63(10):1613–1620.
- [37]Pietruszewska W, Bojanowska–Poźniak K, Kobos J. Matrix metalloproteinases MMP1, MMP2, MMP9 and their tissue inhibitors TIMP1, TIMP2, TIMP3 in head and neck cancer: an immunohistochemical study[J]. *Otolaryngol Pol*, 2016, 70(3):32–43.
- 基金项目: 海南省自然科学基金(819MS121); 海南省自然科学基金(822RC831)
- 姓名: 王芳武, 性别: 男, 民族: 汉族, 出生年月: 1995年8月, 籍贯: 海南海口, 学历: 在读研究生, 研究方向: 喉癌的中西医结合治疗。
- △通讯作者: 周学军, 男 临床医学博士, 教授、主任医师, 硕士研究生导师。现任海南医学院第一附属医院耳鼻咽喉头颈外科科主任、教研室主任。