

有关喉鳞状细胞癌生物标志物的研究进展

杨旭, 张美佳*

佳木斯大学附属第一医院 黑龙江佳木斯

【摘要】喉癌属于头颈部较为常见的癌症种类之一, 90%的病例均属于鳞状细胞癌(SCC)。鳞状细胞癌在临床中较为明显的病理主要表现包括侵入性增长, 早期的淋巴结扩散和局部的侵犯, 这些都是引起其治愈后再次出现和扩散的关键因素, 对患者的长期治愈与生存期产生了影响。目前, 对于喉癌的治疗方式主要依赖于手术切除病理组织。然而在实际的医疗过程中, 大多数的喉癌患者都处于晚期阶段, 这为患者的治疗以及预后带来了巨大的挑战。对喉癌的准确识别、及时的医疗干预、疾病的跟踪以及预后评估, 都离不开高效的生物指示物。本文主要讨论了近些年来与喉癌相关的生物指示物的研究发展, 涵盖基因、基质金属蛋白酶、细胞因子、非编码 RNA 以及外泌体五个领域。

【关键词】喉鳞状细胞癌; 标志物; miRNA; lncRNA

【收稿日期】2023 年 11 月 17 日 **【出刊日期】**2023 年 12 月 28 日 **【DOI】**10.12208/j.ijcr.20230357

Research progress on biomarkers of laryngeal squamous cell carcinoma

Xu Yang, Meijia Zhang*

Jiamusi University Affiliated First Hospital, Jiamusi, Heilongjiang

【Abstract】Laryngeal cancer is one of the most common types of cancer in the head and neck, with 90% of cases belonging to squamous cell carcinoma (SCC). The main pathological manifestations of squamous cell carcinoma in clinical practice include invasive growth, early lymph node spread, and local invasion, which are key factors causing its recurrence and spread after cure, and have an impact on the long-term cure and survival of patients. At present, the treatment for laryngeal cancer mainly relies on surgical removal of pathological tissue. However, in the actual medical process, most laryngeal cancer patients are in the advanced stage, which poses great challenges to their treatment and prognosis. Accurate identification, timely medical intervention, disease tracking, and prognosis evaluation of laryngeal cancer all rely on efficient biological indicators. This article mainly discusses the research and development of biological indicators related to laryngeal cancer in recent years, covering five fields: genes, matrix metalloproteinases, cytokines, non coding RNA, and exosomes.

【Keywords】Laryngeal squamous cell carcinoma; Markers; miRNA; lncRNA

现阶段喉癌已被认定为位居第二的头颈部恶性肿瘤, 其中 90%的病例属于喉鳞状细胞癌(LSCC)。李芬^[1]在相关文献中指出, 据估计, 全世界的喉癌平均每年会给 65 万人带来伤害, 同时还会剥夺 35 万人的生命。美国的 5 年喉癌死亡率在过去 40 年中已经由 66% 减少至 63%, 相比之下, 我国的 5 年喉癌生存率仅为 77%。因此, 早期发现、及时治疗、进行疾病追踪及预后评估, 对于增加喉癌患者的生存几率至关重要。韩弈垣^[2]在实验研究中表示, 恶性肿瘤标志物的定义为具备

明显的特点, 无论是来自恶性肿瘤细胞的异常分泌物, 还是来自宿主对肿瘤的刺激反应所形成的物质, 都具备揭示肿瘤的形成、扩散, 并观察其对治疗的响应。部分编码基因, 其转录 RNA 和翻译蛋白质的功能, 可以直接或者间接地推动喉癌细胞的扩散、侵入和转化。在这些蛋白质当中, 基质金属蛋白酶与细胞因子具有独特性, 本文将对此做出详尽的阐释。非编码 RNA 与外泌体在当前的喉癌生物标记物领域受到广泛的关注, 并且研究的发展步伐较快。本文主要对近几年的研究

*通讯作者: 张美佳

以及文献报告进行整理, 为喉癌治疗提供新思路。

1 基因

通常情况下与喉癌产生和演变相关的编码基因, 能够通过 RNA 的转录以及蛋白质的翻译, 直接或者间接地推动喉癌细胞的扩散、侵入以及迁移。通过李元幸、牛晓辰、常晶晶^[3]等人的研究后发现, 利用免疫组化技术对 106 个喉癌组织以及 13 个癌旁组织进行检测, 能够观察到 BRAP 在喉癌组织内的高度表达, 而且这种表达水平与淋巴结的转移以及 TNM 的分级有着紧密的联系。卜倩倩、高伟、吴勇延^[4]等人经过对生命周期进行研究后, 发现 BRAP 水平较低的患者生存几率要远远超过 BRAP 水平较高的患者。王娜娜、杨川^[5]研究显示, 晚期喉癌的 BCL2L12 的表达水平明显低于早期喉癌的患者, 这使得 BCL2L12 成为晚期喉癌的预后提示之一。利用免疫组化等试验方法, 发现 PCDH20 在喉癌细胞内的表达程度和淋巴转移存在联系, 而 LSCC 的表达水平偏低, 这意味着其预后情况不够完善。由此可见, 基因产品对多个信息传递途径造成影响, 从而推动或阻止癌症的发展。Spondin-2 基因的功用在喉癌的实验中揭示, Spondin-2 基因沉默会使 LSCC 细胞内的 AKT (蛋白激酶 B) 与 PI3K (磷脂酰肌醇 3-激酶) 失去功效。因此, Spondin-2 能够利用刺激 PI3K/AKT 的信号途径来推动喉癌细胞的扩散与转化。徐志远、秦永^[6]利用 qRT-PCR (荧光实时定量聚合酶链式反应) 等科研手段, 确认 PLOD2 的过度表达能够提升 Hep-2 细胞作为类癌症干细胞的属性, 同时也刺激了 Wnt 的信号传导途径, 导致喉癌细胞无论是在身体内还是身体外, 均出现了抗药性。喉癌的形成与进程受到基因启动子或者基因甲基化的影响, 甲基化的程度也被视为 LSCC 的诊断及预后指示。许咪咪、卢仲明、张思毅^[7]等人相关的研究揭示了 LMX1B 基因体甲基化的提升是导致其表达升高的关键因素。在基因体的 CpG 部分, cg13600622 与 cg14204784 的甲基化程度能够成为 LMX1B mRNA (信使 RNA) 的优秀预后指示。ESRRG 启动子甲基化的水平在喉癌的组织里超过了其周围的组织, 并且甲基化水平的增加会导致预后的恶化, 表明 ESRRG 启动子甲基化是喉癌的诊断和预后的重要指示。

2 基质金属蛋白酶

MMPs 属于与肿瘤有关的蛋白酶种群之一, 能够触发肿瘤的微观结构的转化。陈露^[8]在相关研究中通过使用高通量测序等方法进行研究, 发现 MMP1 和 MMP2 在健康的身体细胞内的数量较少, 然而在喉癌

的细胞内有着较高的表达水平, 这些都能够被视为 LSCC 的识别指示。MMP1 的形成源自肿瘤细胞与其间的组织, 能够破坏细胞的外部基质组织, 并且在癌症的侵袭过程中发挥着关键的作用。然而, MMP2 的存在则对于纤维状胶原碎片的消除有着极大的影响, 其消除有助于癌症的扩散与发展, 因为 IV 型胶原构成了基底膜的核心组成部分。MMP2 的关键功能之一就是推动 EMT 的发生, 从而营造出对癌症生长与发展有利的微环境。经过罗彬瑞、郭天虹、黄远帅^[9]的研究显示, miR-744-3p 所引导的一种全新的调节方式, 该方式能够提升 MMP-9 在喉鳞癌中的活性, 同时 MMP-9 也能够通过分解周边细胞外的胶原蛋白来推动喉癌细胞的转移。因此 MMP1、MMP2、MMP9 三者对于喉癌的形成和进程有着紧密的联系, 并且能够被用来识别喉癌的早期症状及其预测结果。

3 细胞因子

VEGF 是血管内皮生长因子, 对于癌症的生长起到至关重要的影响, 其生长与扩散都依赖于血管的生长。罗彬瑞、郭天虹、黄远帅^[10]在研究中显示, VEGF 可以被视为喉癌早期的预测标志物。CCL18 是一种 M2 型的癌症相关的巨噬细胞产生的细胞因子, 能够参与恶性癌症的演变过程。CCL18 的数量在一定程度上取决于喉癌的产生位置、癌症的阶段、病情的阶段、淋巴结的扩散和再次出现的情况, 而 CCL18 数量较少的喉癌患者的 5 年寿命会比较长。所以, CCL18 能够用来判断喉癌预后的指标。王馨、孙亚男^[11]在相关研究中表明, HGF, 也被称为肝细胞生长因子, 是一种间充质性的细胞因子, 能够有效的激活分裂原并促使其活化, 对于肿瘤的发展具有重要的影响。据于飞飞、田雨溪、刘晓冬^[12]等人的研究结果显示, lsc 晚期及恶性水平较高的患者, 其血液中 HGF 的含量明显超过早期及恶性水平较低的患者。在 5 年期内, HGF 水平较高的喉癌患者的死亡率明显低于 HGF 水平较低的患者。高潮兵^[13]在相关研究中指出, HGF/c-Met 的信号通路是 HGF 对肿瘤产生的关键影响因素。巨噬细胞移动抑制因子 (MIF)、糖原合成激酶-3 (GSK-3 β) 在 EMT 的作用下, 对喉癌细胞的生长与扩散产生影响, 这些因素有助于评估喉癌的严重性和未来的发展趋势。

4 非编码 RNA

阮宏莹^[14]在研究中表明, 非编码 RNA 对于基因的多种调节有着重大的影响, 例如, 能够参与表观遗传的调整、染色体的激活、基因组的标志、核酸的转移、转录过程及 mRNA 的剪切等。而非编码 RNA, 尤其是微

RNA (miRNA) 和长链非编码 RNA (lncRNA), 则被认为是喉癌生物标志物。据王昊^[15]的实验研究显示, 当前非编码 RNA 在喉鳞状细胞癌中的应用已经成为了喉癌生物学领域的研究焦点。miRNA 是一种非编码的小分子 RNA, 其长度大概在 19-25 个核苷酸之间, 对于肿瘤的产生、侵入以及扩散具有关键的调控功效。吉幻、李萌、姚恩惠^[16]研究显示, miRNA 的表达不平衡对于所有类型的癌症的形成、进化都有着关键的影响, 是较为有效的癌症治疗目标之一。经过覃鑫瑞、张顺、薛斌^[17]等人对 96 例喉癌和癌旁组织的探索观察得出, LSCC 中 miR-29c-3p 的降低与癌症的大小、恶化水平以及淋巴结的扩散等多种影响因素有着密切的联系。经过翟文静、仇永乐、刘珊珊^[18]对 52 位 LSCC 患者与 49 位声带息肉患者的血液样本进行分析后观察到, 分期相对较晚且有淋巴结转移的 LSCC 患者的血液 miR-21 含量更为丰富。微阵列分析与 qRT-PCR 分析揭示, miR-221 在喉癌患者的血液样品中有所增加, 且手术后的血液样品 miR-221 保持在正常范围内, 这表明 miR-21 是一种有效的喉癌诊断工具, 也能实时监控患者的状况。

5 外泌体

目前, 外泌体已经成为了喉癌的重要指示物。作为细胞外囊泡的微观单元, 分布在细胞外的空间以及液态环境, 例如血、尿、口腔等。这些外泌体, 作为肿瘤的起始部分, 能够通过细胞的交流以及信息传递, 参与到肿瘤治疗的过程中。在头颈部鳞状细胞癌的临床阶段较晚且整个生命周期较短的病例中, 血浆外泌体含量明显上升, 因此血液样本可以被用来观察头颈部癌症的发展情况。经过对喉癌和下咽癌病例的血液外泌体的检查, 发现两类病例的外泌体含量明显超出了健康人群, 这一研究结果具有重要的价值。

6 小结

LSCC 的肿瘤指示物数量正在逐渐增加, 这对喉癌的早期识别、治疗、预后评估以及疾病追踪具有积极影响。对 LSCC 患者进行的基因学研究也能帮助其实施针对性的治疗。近阶段研究显示, 喉癌指示物的研究焦点主要集中在 miRNA 和 lncRNA 上, 而这些过去被忽略的 RNA 与喉癌的形成、侵入和扩散之间有紧密的关联。虽然近年来与此相关的研究取得了飞跃式的发展, 但仍未能识别出喉鳞状细胞癌的非编码 RNA。因此, 在临床诊断和治疗喉癌方面的作用并不显著。miRNA 和 lncRNA 的检测方法因其高度的稳定性而备受推崇, 能够在如血清、血浆、唾液等体液的检查过程中获取精

准的数据, 同时也能够在治疗开始之前或之后重复进行。因此本文旨在通过对该领域的探索后能够发现具有独特性的喉癌诊断与预后指标, 进一步增加喉癌患者的生存几率。

参考文献

- [1] 李芬. 基于 LncRNA UCA1/miRNA185-5P 通路探索扶正祛邪法抑制喉鳞状细胞癌模型的机制研究[D]. 西南医科大学, 2022.
- [2] 韩弈垣. 喉鳞状细胞癌颈淋巴结转移相关 circRNA 的筛查及生物信息学分析[D]. 浙江中医药大学, 2022.
- [3] 李元幸;牛晓辰;常晶晶;雒海瑕;王伟. 基于 miRNA-mRNA 调控关系对与 Cox 回归模型的宫颈鳞状细胞癌预后生物标志物综合分析 [J]. 国际妇产科学杂志, 2021, 48 (05): 553-559.
- [4] 卜倩倩;高伟;吴勇延;郭培钰;王斌全. microRNA 在喉鳞状细胞癌中的研究进展 [J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2021, 35 (10): 947-951.
- [5] 王娜娜;杨川. 喉鳞状细胞癌的转录组数据分析及生物标志物筛选 [J]. 癌症进展, 2021, 19 (07): 671-678.
- [6] 徐志远;秦永. 喉鳞状细胞癌患者血清中 miRNAs 表达谱分析 [J]. 医学综述, 2019, 25 (23): 4771-4775.
- [7] 许咪咪;卢仲明;张思毅;詹建东;盛晓丽;邓敏鑫. 喉鳞状细胞癌淋巴结转移相关 miRNAs 差异表达谱分析 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35 (15): 2447-2451.
- [8] 陈露. MicroRNA-101 通过靶向 EZH2 对人喉鳞状细胞癌的影响及临床意义[D]. 郑州大学, 2019.
- [9] 罗彬瑞;郭天虹;黄远帅. 唾液 miRNA-205 检测在喉鳞状细胞癌中的诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2018, 15 (19): 2876-2879+2883.
- [10] 罗彬瑞;郭天虹;黄远帅. 唾液中 miRNA-21 对早期喉鳞状细胞癌的诊断价值 [J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45 (05): 320-325.
- [11] 王馨;孙亚男. 非编码 RNA 在喉鳞状细胞癌中的研究进展 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44 (23): 1204-1207.
- [12] 于飞飞;田雨溪;刘晓冬;马淑梅. 宫颈鳞状细胞癌组织中 miRNA 差异性表达及其靶基因作为诊断标志物的意义 [J]. 吉林大学学报(医学版), 2016, 42 (01): 85-88.
- [13] 高潮兵. ARTEMISIN 在喉鳞状细胞癌进展中的作用及其

- 分子机制[D]. 安徽医科大学, 2014.
- [14] 阮宏莹, 喉鳞状细胞癌外周血分子标志物及靶向治疗靶标的研究. 天津市, 天津市第一中心医院, 2011-12-11.
- [15] 王昊. 头颈部鳞状细胞癌肿瘤微环境的研究进展 [J]. 现代免疫学, 2023, 43 (06): 533-537.
- [16] 吉幻;李萌;姚恩惠;钟旖;张雨垚;武和明;李斌. 长链非编码 RNA LINC00958 在头颈部鳞状细胞癌的表达和初步研究 [J]. 口腔医学, 2023, 43 (11): 968-974.
- [17] 覃鑫瑞;张顺;薛斌. 皮肤鳞状细胞癌治疗研究进展 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2023, 39 (12): 929-935.
- [18] 翟文静;仇永乐;刘珊珊;刘铁军;吕飞飞. miRNA 对口腔鳞状细胞癌化疗耐药性的调控机制研究 [J/OL]. 河北医科大学学报, 2023, (10): 1133-1140[2023-11-27].

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS