

· 综 述 ·

microRNAs 在头颈部鳞状细胞癌中的研究进展*

帕尔各娜·甫拉提¹, 阿力比亚提·艾尼^{2△}

(1. 新疆医科大学第三临床医学院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学附属
肿瘤医院头颈外科, 新疆 乌鲁木齐 830000)

[摘 要] 头颈部肿瘤是全球第 6 大最常见恶性肿瘤。头颈部鳞状细胞癌发病部位相对隐匿, 早期缺乏特异性症状, 较多患者发现就诊时已为局部晚期。目前, 虽然针对头颈部鳞癌的综合治疗方法已经取得了一定的效果, 但对于晚期患者而言, 其 5 年生存率依然未能超过 50%。因此, 临床疗效的提高仍然面临诸多挑战, 靶向治疗的发现为头颈部鳞癌的治疗提供了新方法。研究发现, microRNA 可能对头颈部鳞癌的增殖、侵袭及转移产生影响。因此, 作者进一步探索 microRNA 在头颈部鳞癌中的作用, 为头颈部鳞癌找寻新的早期诊断标志物提供新的思路。

[关键词] 微小 RNA; 头颈部鳞状细胞癌; 靶向治疗; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2025.04.042 **中图法分类号:**R323.1

文章编号:1009-5519(2025)04-1015-04 **文献标识码:**A

Research progress of microRNAs in head and neck squamous cell carcinoma*

Parghine · Polat¹, Halbiyat · Ani^{2△}

(1. The Third Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang
830000, China; 2. Department of Head and Neck Surgery, Affiliated Cancer Hospital
of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830000, China)

[Abstract] Head and neck tumors are the sixth most common malignancies worldwide. The onset site of head and neck squamous cell carcinoma is relatively hidden, and there is no specific symptoms in the early stage. At present, although the comprehensive treatment method for head and neck squamous cell carcinoma has achieved a certain effect, for advanced patients, the five-year survival rate is still not more than 50%. Therefore, the improvement of clinical efficacy still faces many challenges. The discovery of targeted therapy provides a new method for the treatment of head and neck squamous cell carcinoma. It is found that microRNAs are implicated in modulating head and neck squamous cell carcinoma malignant behavior including proliferation, infiltration, and spread. Therefore, we further explored the role of microRNAs in head and neck squamous cell carcinoma, providing new ideas for finding new early diagnostic markers for head and neck squamous cell carcinoma.

[Key words] microRNAs; Head and neck squamous cell carcinoma; Targeted therapy; Review

在全球范围内, 头颈部的恶性肿瘤是癌症谱系中排名第 6 位的常见类型, 其对人类健康的危害不可小觑^[1]。绝大多数的头颈部恶性肿瘤属于鳞状细胞癌类别, 这类癌症源自头颈部区域的鳞状上皮组织, 最常见的受影响部位包括鼻腔、口腔、舌头、咽喉和声带等区域。2018 年新发病例 89 万例, 死亡 45 万例, 头颈部鳞癌的发病率持续上升, 预计到 2030 年将上升 30%^[1-2]。流行病学分析表明, 多种行为和生物因素与头颈部鳞癌的发生密切相关, 其中包括过度饮酒、烟草的使用以及人乳头瘤病毒 (HPV) 的感染^[3]。当前针对头颈部鳞癌的治疗策略主要依赖于外科手术,

并在此基础上结合了包括放射疗法、化学疗法在内的系列传统干预措施, 此外, 还引入了诸如精准靶向药物治疗及现代免疫疗法的创新技术。虽然综合治疗方法已经取得了一定的效果, 但对于晚期患者而言, 其 5 年生存率依然未能超过 50%, 尤其是发生远处转移的患者预后更差^[4]。其治疗效果较差的主要根源在于肿瘤细胞的复发、周围组织的侵犯及向其他部位扩散和对传统放化疗的抵抗性^[3]。鉴于此, 探寻头颈部鳞状细胞癌患者不良预后的潜在原因, 并揭示其肿瘤生长与扩散的内在分子机制, 对于发掘新的治疗目标和拓宽当前的治疗选择具有深远且显著的临床价值。

* 基金项目: 新疆医科大学医学科学研究所开放课题 (YXYJ20230205)。

△ 通信作者, E-mail: alibiyati@yeah.net。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250221.1805.072\(2025-02-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20250221.1805.072(2025-02-24))

1 微小 RNA (microRNA, miRNA) 的概述

miRNA 是在物种间高度保守的非编码 RNA, 通常不具有蛋白质编码的能力, 它们通过与 miRNA 分子的 3'UTR 区域相互作用, 以一种被称为转录后调节的方式来影响基因表达。当 miRNA 与其目标 miRNAs 相结合时, 可能导致这些 miRNAs 的不稳定化、降解或者直接干扰翻译过程, 从而下调特定基因的功能^[5-6]。自 1993 年在秀丽隐杆线虫中被发现以来, miRNAs 已被发现可调节人体约 30% 的 miRNA 转录物, 影响细胞凋亡、增殖和代谢等功能^[7]。miRNA 的调控网络呈现出高度复杂性, 特征之一为单一 miRNA 能够与多个靶基因相互作用, 反之, 多个 miRNA 亦能共同作用于同一靶基因的调控过程^[8]。随着研究的不断发现, miRNA 在肿瘤细胞的发生与发展过程中起到多种作用, 包括影响肿瘤细胞的物质代谢、细胞分化、凋亡、侵袭与转移等。

2 miRNA 在头颈部鳞癌中的作用

根据先前发表的研究结果, miRNA 的不正常表现与口腔颌面部恶性肿瘤的发展过程之间存在紧密的联系。例如与正常组织相比, 口腔鳞状细胞癌组织中 miRNA-548k 的水平显著上升, 其过量的存在能够显著增强口腔鳞癌细胞的迁移和侵袭能力等恶性行为特征^[9]。miRNA-33b 在喉鳞状细胞癌中被发现在转录水平上显著下调, 通过与 USF1 基因相互作用来发挥抑癌效应, 从而负调节肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[10]。因此, 深入探究 miRNA 在头颈癌发生、发展中的作用及分子机制, 将对疾病的早期发现、精准治疗和疗效评估带来全新的见解。

2.1 miRNA-27b 在肿瘤中的作用 miRNA-27b 是一种在脊椎动物中高度保守的 miRNA, 在人类中有 2 个同源物 (hsa-miRNA-27a 和 hsa-miRNA-27b)。越来越多的研究表明, miRNA-27b 参与影响血管生成、增殖、转移和耐药等多种生物过程, 可能成为人类癌症治疗的一个有前景的靶点^[11]。根据现有文献调研, 一些证据表明 miRNA-27b-3p 可能在多种恶性肿瘤的发生、发展过程中扮演着重要的调控角色, 特别是在某些特定类型的癌症中表现出抑癌特性。例如, SUN 等^[12]的一项研究成果揭示了 miRNA-27b-3p 在人非小细胞肺癌细胞系中的低表达状态, 与对照组相比, 该 miRNA 的水平明显下降。通过实验干预手段提高 miRNA-27b-3p 的表达量, 研究者观察到了对非小细胞肺癌细胞的显著影响: 增殖速率受到有效抑制、迁移能力减弱及凋亡现象增加。这一系列结果均支持了 miRNA-27b-3p 在该类型癌症中可能具有潜在的抗癌作用的观点。HAN 等^[13]通过研究揭示了 miRNA-27b-3p 在食道恶性肿瘤组织及细胞内的表达量呈现出下调趋势, 这一现象与肿瘤细胞的低分化程度、TNM 临床分期及淋巴结转移的发生具有相关性。此外, 实验数据表明, 当 miRNA-27b-3p 的水平被人

为地提高时, 能够有效遏制肿瘤细胞的增殖速度、扩散能力及上皮间质转化的发生过程。与 miRNA-27b-3p 在一些特定类型的人类恶性肿瘤中表现出抑癌特性不同的是, 研究显示其在三阴性乳腺癌及结肠癌等癌细胞中呈显著高表达。例如, SHEN 等^[14]发现, miRNA-27b-3p 在三阴性乳腺癌中呈现了上调现象, 通过调控 PPARG 和上皮间质转化 (EMT) 过程促进了肿瘤的生长和扩散; 而 YANG 等^[15]的研究则表明, miRNA-27b-3p 可以通过作用于 HOXA10 基因来增强结肠癌细胞的迁移和侵袭能力。上述结果显示, miRNA-27b-3p 在不同肿瘤微环境中因靶基因的差异而展现出独特的功能特性, 因而深入研究 miRNA-27b-3p 表达所涉及的分子机制显得尤为重要。

2.2 miRNA-27b 在头颈部鳞癌中的作用 大多数口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 发生于口腔 (占 95% 以上), 是最常见的头颈部鳞癌类型^[16]。口腔白斑病、口腔扁平苔藓、口腔黏膜下纤维化和红斑是几种最常见且具有潜在恶变风险的口腔疾病^[17]。有学者通过 miRNA 微阵列和 RNA 测序研究发现, miRNA-27b-3p 在口腔扁平苔藓患者的口腔活检标本中显著下调, miRNA-27b-3p 的下调减少了口腔扁平苔藓的基底细胞凋亡^[18]。也有一项研究数据显示, 评估了 37 例口腔鳞癌临床标本和 2 种细胞系中聚集性 miRNA 的表达水平, miRNA-27b 在肿瘤组织和细胞系中的表达水平明显低于相应的正常组织; miRNA-27b 的恢复可以显著抑制癌细胞的迁移和侵袭^[19]。这些结果强烈提示, 比起口腔正常细胞, 口腔鳞状细胞癌标本中 miRNA-27b 的表达明显降低, 假设该 miRNA 通过靶向 MET 癌基因在该疾病中发挥抑癌作用, 因此, miRNA-27b 在口腔鳞癌中具有肿瘤抑制作用。

前期研究中, 作者基于 TCGA 数据库及 GEPIA 平台, 检测 miRNA-27b 在头颈部鳞状细胞癌表达情况, 研究发现 hsa-miRNA-27b 在癌组织中呈现低表达状态。Wnt 信号的调控能力已得到广泛验证, 其不仅在胚胎形成的关键时期发挥作用, 而且与机体组织再生、血液系统的重建、细胞的存亡及生长分裂和转化密切相关。已证明 Wnt 信号通路功能失调可促进口腔癌的发生发展^[20]。Wnt 信号通路的失调与口腔鳞癌患者的预后显著相关。例如, Wnt/ β -catenin 通路的激活剂 Wnt7b 与匹配的邻近非肿瘤组织相比, 在口腔鳞癌患者标本中有显著表达。与肿瘤 Wnt7b 低表达的患者相比, Wnt7b 高表达的患者往往具有明显较差的疾病特异性生存率^[21]; 此外, 在口腔鳞癌患者的阴性手术切缘中检测到 Wnt 相关基因的异常 DNA 甲基化变化, 这些患者的总生存率较低^[22]; 这些发现强调了 Wnt 信号通路的预后意义。miRNA 表达的改变通过与 Wnt 信号通路的相互作用与多种癌症类型有关^[23]。一些研究报道了 miRNA 通过靶向 Wnt 通路在口腔鳞癌中的作用。LIU 等^[24]报道,

miRNA-27b 在口腔鳞癌中下调, FZD7 是口腔鳞状细胞癌中 miRNA-27b 的功能靶基因, 且其表达水平可被过表达的 miRNA-27b 抑制。因此, 过表达的 miRNA-27b 可能通过抑制其受体 FZD7 的表达来抑制 Wnt 信号通路。

3 头颈部鳞癌的靶向治疗

尽管头颈肿瘤的治疗及预后在近年来的综合治疗辅助下已取得很大进步, 通过手术、放化疗等治疗方式, 疾病局部控制率和患者生活质量均得到了较大改善, 但因为肿瘤的局部复发和远处转移, 并没有有效提高患者生存率。最近几年靶向治疗在头颈部肿瘤治疗研究领域中成为一个热点, 日益受到重视并取得很大进展。靶向治疗可以减少对健康细胞的损害, 同时特异性地靶向和杀死癌细胞。并且为局部晚期或复发性/转移性头颈部鳞癌的治疗提供希望。

3.1 表皮生长因子受体(EGFR)与靶向治疗 EGFR 是一种在许多正常组织中表达的跨膜糖蛋白(细胞表面受体)。它是人类表皮受体酪氨酸激酶受体家族的一员。EGFR 与配体结合后, 导致细胞内酪氨酸激酶的激活, 这个过程刺激了参与肿瘤增殖、凋亡、血管生成、细胞迁移和侵袭的激酶信号转导途径^[25]。大多数头颈部鳞状细胞癌表达高水平的 EGFR。EGFR 过表达和基因拷贝数增加与生存率降低、放射治疗的耐受性下降及局部治疗失败、远端转移的风险上升均有着密切的联系^[26]。靶向 EGFR 的抑制剂主要有两类: 基于单克隆抗体的药物和小分子酪氨酸激酶抑制剂(TKIs)。单克隆抗体的主要作用是抑制 EGFR 的胞外结构域结合, 从而阻断配体-受体结合, 最终导致 EGFR 过表达的下调^[27]。最常见的抗 EGFR 单克隆抗体是西妥昔单抗, 可抑制 EGFR 功能来诱导癌细胞死亡。TKIs 的主要作用位点位于 EGFR 的细胞内酪氨酸激酶结构域内, 它们与 ATP 竞争以消除 EGFR 下游信号传导, 代表性药物有吉非替尼和厄洛替尼。

西妥昔单抗是唯一获得美国 FDA 批准的靶向 EGFR 治疗头颈部鳞癌的药物^[28]。在一项对 422 例头颈区域复发或转移性鳞状细胞癌患者的临床研究中, 研究者们对比了西妥昔单抗联合化疗和单独化疗在治疗复发或转移性头颈鳞癌方面的有效性。结果显示, 与单独化疗相比, 西妥昔单抗联合铂类(顺铂或卡铂)和氟尿嘧啶改善了中位总生存期(10.1 个月 vs. 7.4 个月)、中位无进展生存期(5.6 个月 vs. 3.3 个月)和缓解率(36% vs. 20%)^[29]。这导致西妥昔单抗联合铂类治疗和氟尿嘧啶作为复发性或转移性头颈部鳞癌患者的一线治疗获批。进一步的研究表明, 西妥昔单抗是一种有效的放射增敏剂。BONNER 及其同事比较了单纯放疗与放疗加西妥昔单抗治疗Ⅲ/Ⅳ期头颈部鳞癌患者的疗效。他们发现, 西妥昔单抗的加入使中位总生存期(OS)从 29.3 个月提高到 49.0 个月($P<0.05$), 局部区域控制(LRC)从 14.9 个月提高

到 24.4 个月($P<0.05$)^[30-31]。基于以上令人鼓舞的循证医学证据, FDA 在 2006 年批准西妥昔单抗联合放疗治疗局部晚期鳞状细胞癌(LA-HNSCC)。

3.2 血管内皮生长因子(VEGF)与靶向治疗 VEGF 是一种血管生成因子, 血管生成是肿瘤细胞增殖和转移的关键步骤。已发现血管生成受多种促血管生成因子和抗血管生成因子的平衡调节。VEGF 家族成员通过与 VEGF 受体(VEGFRs)结合并激活下游信号通路, VEGF 促进血管生成, 为癌症血管提供营养物质、氧气, 甚至转移到远处^[32]。抗血管生成可能是针对各种癌症的潜在治疗方法。在 1993 年, FERRARA 及其同事们利用针对 VEGF 的单克隆抗体进行研究, 并成功地抑制了肿瘤的生长进程^[33]。现如今, 抗 VEGF 靶向治疗已成功应用于癌症治疗中。贝伐珠单抗是靶向治疗中最常用的 VEGF 抑制剂, 尽管贝伐珠单抗尚未获准用于头颈部肿瘤中, 但临床研究已证实其在改善头颈部恶性肿瘤患者预后方面的有效性和耐受性^[28]。据报道, 同时使用西妥昔单抗和贝伐珠单抗抑制 EGFR 和 VEGF 通路在复发性或转移性头颈部鳞癌患者中具有较好的耐受性和活性, 客观缓解率(ORR)为 16%, 中位无进展生存期(PFS)和 OS 分别为 2.8 个月和 7.5 个月, 表明贝伐珠单抗在提高患者对 EGFR 靶向治疗的敏感性方面的作用^[34]。

4 小 结

近年来头颈部鳞癌发病率上升, 虽然外科手术成熟精准化, 治疗方案规范化, 但由于头颈部恶性肿瘤发病部位相对隐匿, 解剖关系复杂, 安全切缘受限, 易侵袭和发生转移等特点, 较多患者发现就诊时已为局部晚期。另外以往的手术, 放疗和化疗单一或联合的治疗模式虽然在一定程度上取得了疗效, 但在治疗过程中造成的组织损伤, 咀嚼、吞咽、呼吸等生理功能及外观容貌的影响也给患者带来了不小的痛苦。因此, 迫切需要探索更有效和可耐受的策略来改善头颈部鳞癌患者的临床预后。相关研究发现 miRNA 参与头颈部鳞癌的形成和发展, 但目前有关报道尚浅, 其作用及临床价值尚不清楚, 其中, miRNA-27b-3p 作为新靶点展现出其为头颈部鳞状细胞癌早期诊治提供新思路的独特价值, 分子层面的研究将会在不久的将来告诉公众答案。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] FERLAY J, COLOMBET M, SOERJOMATARAM I, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods [J]. Int J Cancer, 2019, 144(8): 1941-1953.
- [3] LEEMANS C R, BRAAKHUIS B J M, BRAKENHOFF

R H. The molecular biology of head and neck cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2011, 11(1): 9-22.

[4] YANG C X, SEDHOM W, SONG J, et al. The role of MicroRNAs in recurrence and metastasis of head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Cancers(Basel)*, 2019, 11(3): 395.

[5] MATUSZYK J, KLOPOTOWSKA D. miR-125b lowers sensitivity to apoptosis following mitotic arrest; implications for breast cancer therapy[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6335-6344.

[6] BRODERSEN P, VOINET O. Revisiting the principles of microRNA target recognition and mode of action[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(2): 141-148.

[7] BARTEL D P. MicroRNAs; target recognition and regulatory functions[J]. *Cell*, 2009, 136(2): 215-233.

[8] 代力. Hsa-miR-7-5p 在头颈部鳞状细胞癌中的生物学功能与临床意义研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2021.

[9] 陆乐. miRNA 组合作为口腔鳞癌预后模型的构建及 miRNA-548K 促进肿瘤进展的作用研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2020.

[10] 倪红, 周兴星, 喻慧岭. miR-33b 靶向上游转录因子 1 基因调控喉癌细胞的作用机制[J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(2): 140-147.

[11] DING L, NI J, YANG F, et al. Promising therapeutic role of miR-27b in tumor[J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(3): 1010428317691657.

[12] SUN Y, XU T, CAO Y W, et al. Antitumor effect of miR-27b-3p on lung cancer cells via targeting Fzd7[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(18): 4113-4123.

[13] HAN M, LI N, LI F Z, et al. MiR-27b-3p exerts tumor suppressor effects in esophageal squamous cell carcinoma by targeting Nrf2[J]. *Hum Cell*, 2020, 33(3): 641-651.

[14] SHEN S J, SONG Y, REN X Y, et al. MicroRNA-27b-3p promotes tumor progression and metastasis by inhibiting peroxisome proliferator-activated receptor gamma in Triple-Negative breast cancer[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1371.

[15] YANG X L, CHEN J X, LIAO Y, et al. MiR-27b-3p promotes migration and invasion in colorectal cancer cells by targeting HOXA10 [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(12): BSR20191087.

[16] BHATTACHARYA A, ROY R, SNIJDERS A M, et al. Two distinct routes to oral cancer differing in genome instability and risk for cervical node metastasis[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(22): 7024-7034.

[17] SPEIGHT P M, KHURRAM S A, KUJAN O. Oral potentially malignant disorders: risk of progression to malignancy[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018, 125(6): 612-627.

[18] 陈俊俊. 下调 microRNA-27b-3p 靶向 CypD 调节口腔扁平苔藓上皮细胞凋亡[D]. 上海: 上海交通大学, 2017.

[19] FUKUMOTO I, KOSHIZUKA K, HANAZAWA T, et al. The tumor-suppressive microRNA-23b/27b cluster regulates the Met oncogene in oral squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2016, 49(3): 1119-1129.

[20] GONZÁLEZ-MOLES M A, RUIZ-ÁVILA I, GIL-MONTOYA J A, et al. β -catenin in oral cancer: an update on current knowledge[J]. *Oral Oncol*, 2014, 50(9): 818-824.

[21] SHIAH S G, HSIAO J R, CHANG W M, et al. Downregulated miR329 and miR410 promote the proliferation and invasion of oral squamous cell carcinoma by targeting Wnt-7b[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(24): 7560-7572.

[22] SUPIC G, KOZOMARA R, JOVIC N, et al. Prognostic significance of tumor-related genes hypermethylation detected in cancer-free surgical margins of oral squamous cell carcinomas[J]. *Oral Oncol*, 2011, 47(8): 702-708.

[23] ZHANG K L, ZHANG J X, HAN L, et al. Wnt/beta-catenin signaling in glioma[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2012, 7(4): 740-749.

[24] LIU B Y, CHEN W, CAO G, et al. MicroRNA-27b inhibits cell proliferation in oral squamous cell carcinoma by targeting FZD7 and Wnt signaling pathway[J]. *Arch Oral Biol*, 2017, 83: 92-96.

[25] XU M J, JOHNSON D E, GRANDIS J R. EGFR-targeted therapies in the post-genomic era[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2017, 36(3): 463-473.

[26] SOLOMON B, YOUNG R J, RISCHIN D. Head and neck squamous cell carcinoma: Genomics and emerging biomarkers for immunomodulatory cancer treatments [J]. *Semin Cancer Biol*, 2018, 52(Pt 2): 228-240.

[27] BYEON H K, KU M H, YANG J. Beyond EGFR inhibition; multilateral combat strategies to stop the progression of head and neck cancer[J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(1): 1-14.

[28] LI Q F, TIE Y, ALU A, et al. Targeted therapy for head and neck cancer: signaling pathways and clinical studies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 31.

[29] VERMORKEN J B, MESIA R, RIVERA F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(11): 1116-1127.

[30] BONNER J A, HARARI P M, GIRALT J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 567-578.

[31] BONNER J A, HARARI P M, GIRALT J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival[J]. *Lancet Oncol*, 2010, 11(1): 21-28.

[32] PATEL S A, NILSSON M B, LE X N, et al. Molecular mechanisms and future implications of VEGF/VEGFR in cancer therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(1): 30-39.

[33] MELINCOVICI C S, BOSCA A B, SUSMAN 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.

[34] ARGIRIS A, KOTSAKIS A P, HOANG T, et al. Cetuximab and bevacizumab: preclinical data and phase II trial in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(1): 220-225.