

## 咽喉反流与复发性呼吸道乳头状瘤病的关系及其机制探讨

赵佳宁, 崔元馨, 王丹, 赵明

吉林大学第二医院 耳鼻咽喉头颈外科, 吉林 长春 130022

**摘要:**咽喉反流(laryngopharyngeal reflux, LPR)作为一种独立风险因素,在咽喉部肿瘤的发生中有着不可忽视的作用。复发性呼吸道乳头状瘤病(recurrent respiratory papillomatosis, RRP)是一种复发率极高的疾病,多发生在喉部,虽为良性肿瘤但也有癌变可能。目前的主要治疗方式仍为手术治疗,干扰素、西多福韦等药物的应用可作为辅助治疗手段。有研究发现,在 RRP 病程中采取抗反流治疗对其发展有一定的控制作用,且有多项研究表明咽喉反流可能是导致 RRP 的危险因素。论文回顾国内外相关文献,介绍了目前国内外 LPR 与 RRP 的相关研究进展,并讨论 LPR 与 RRP 可能存在的关系及 LPR 在 RRP 发生、发展及恶性转变中的可能作用,以期为进一步深入探索 LPR 与 RRP 之间的具体机制提供理论依据,并为临床医生对 RRP 的诊治提供新的思路。

**关键词:**咽喉反流;复发性呼吸道乳头状瘤病;人乳头瘤病毒;胃蛋白酶

**中图分类号:**R766.5;R734 **文献标志码:**A **文章编号:**1673-3770(2024)06-0039-07

**引用格式:**赵佳宁,崔元馨,王丹,等. 咽喉反流与复发性呼吸道乳头状瘤病的关系及其机制探讨[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2024, 38(6):39-45. ZHAO Jianing, CUI Yuanxin, WANG Dan, et al. Exploration of the relationship between laryngopharyngeal reflux and recurrent respiratory papilloma and its mechanism [J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2024, 38(6):39-45.

### Exploration of the relationship between laryngopharyngeal reflux and recurrent respiratory papilloma and its mechanism

ZHAO Jianing, CUI Yuanxin, WANG Dan, ZHAO Ming

Department of Otorhinolaryngology & Head and Neck Surgery, The Second Hospital of Jilin University, Changchun 130022, Jilin, China

**Abstract:**Laryngopharyngeal reflux (LPR) has a non-negligible role in the development of laryngeal tumors as an independent risk factor. Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a disease with a very high recurrence rate, mostly in the larynx, which is benign but can be cancerous. The main treatment remains surgery, and the application of drugs, such as interferon and cidofovir, can be used as adjuvant therapy. Some studies have found that anti-reflux treatment also controls its development, and several studies have shown that LPR may be a risk factor for recurrent respiratory papillomatosis. We review the relevant literature at home and abroad that introduce the current research progress in LPR and RRP and discuss the possible relationship between LPR and RRP and the possible role of LPR in the occurrence, development, and malignant transformation of RRP to provide a theoretical basis for the next in-depth exploration of the specific mechanism and provide clinicians with new ideas for the diagnosis and treatment of RRP.

**Key words:** Laryngopharyngeal reflux; Recurrent respiratory papillomatosis; Human papillomavirus; Pepsin

复发性呼吸道乳头状瘤病(recurrent respiratory papillomatosis, RRP)是一种由低风险人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染引起的呼吸道良性肿瘤,主要表现为声门和喉部的乳头样增生<sup>[1]</sup>,最常检测到的病毒亚型是 HPV6 型和 HPV11 型,总体检测率在 83%~100%<sup>[2-3]</sup>。根据患者年龄,可分为成人型复发性呼吸道乳头状瘤病(adult onset recurrent respiratory papillomatosis, AORRP)和幼年

型复发性呼吸道乳头状瘤病(juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis, JORRP)<sup>[1]</sup>,临床表现从轻度声音嘶哑到重度气道阻塞不等<sup>[4]</sup>。RRP 虽然是良性肿瘤,但其易复发、难治愈、可恶变,严重影响患者的生活质量和预后。目前尚无有效的预防和根治方法,RRP 治疗旨在维持气道通畅和语音质量。患者通常需要在短时间内进行多次手术,并且在手术无法控制疾病时进行辅助治疗<sup>[1]</sup>。传

收稿日期:2023-01-08

基金课题:吉林省自然科学基金项目(YDZJ202201ZYTS058)

通信作者:赵明。E-mail:zhao\_m@jlu.edu.cn

统理论认为 RRP 的发生与 HPV 感染、免疫功能、遗传因素等多种因素有关,但其确切的发病机制仍不明确。

近年来,有学者提出咽喉反流(Laryngopharyngeal reflux, LPR)可能是 RRP 发生、发展、恶化的危险因素之一<sup>[2, 5-6]</sup>。LPR 是一种与胃或十二指肠内容物反流直接或间接作用有关的上气道组织炎症状态,可引起上气道的形态学改变,约 4%~10% 的耳鼻咽喉头颈外科门诊患者伴有 LPR 相关症状,主要表现为声音嘶哑、异物感、干咳等<sup>[7]</sup>。LPR 与 RRP 之间是否存在因果关系尚不明确,但有越来越多的

证据表明两者之间可能存在相互作用和影响。论文就目前国内外关于咽喉反流参与 RRP 发生发展的相关文献进行回顾及介绍,分析两者间可能存在的关系及机制,为后续更深入的基础及临床研究提供理论依据和诊治新思路。

## 1 LPR 与 RRP 相关的临床研究

LPR 与 RRP 之间可能存在相关性,一些研究发现 RRP 患者中有较高的 LPR 发生率,并提出 LPR 不仅是 RRP 发病的触发因素,还会加重疾病的复发,LPR 与 RRP 主要相关的临床研究,见表 1。

表 1 LPR 与 RRP 的主要相关研究  
Table 1 Related studies on LPR and RRP

第一作者	年份	主要结论
Borkowski 等 <sup>[8]</sup>	1999	胃食管反流可能在加重乳头瘤病方面有一定作用
Holland 等 <sup>[9]</sup>	2002	对接受喉部复发性呼吸道乳头瘤手术的病人进行抗反流治疗,可以减少软组织并发症,特别是瘢痕和蹼状物的形成
McKenna 等 <sup>[10]</sup>	2005	食管外酸反流病(extra-esophageal acid reflux disease, EERD)与 RRP 之间存在关联。慢性酸暴露引起的炎症可能导致 HPV 在易感组织中的表达。对于所有 RRP 难以控制或有 EERD 临床表现或内镜下体征的患者,应考虑及时诊断和有效治疗 EERD
Pignatari 等 <sup>[11]</sup>	2007	复发性喉乳头状瘤病患者近端胃食管反流频率明显增加
San 等 <sup>[12]</sup>	2016	在胃食管反流病对 RRP 的影响得到证实之前,应该重新考虑将抗反流治疗纳入 RRP 患者的循证治疗
Formánek 等 <sup>[6]</sup>	2017	LPR 和 2 型单纯疱疹病毒可能激活潜伏性 HPV 感染,因此可能是 RRP 的危险因素
Formánek 等 <sup>[5]</sup>	2019	LPR 可能是 JORRP 的一个风险因素,通过激活或重新激活潜伏的 HPV 感染而促进其发展
Glujajić 等 <sup>[2]</sup>	2022	与健康对照组相比,LPR 在 RRP 患者中普遍存在

## 2 LPR 导致 RRP 的可能机制

### 2.1 LPR 可增加 HPV 感染和持续存在的风险

LPR 可致咽喉部黏膜损伤和慢性炎症反应,从而影响上皮屏障功能及局部免疫功能,这些改变可能促进 HPV 在呼吸道黏膜上的定植、复制和持续感染,从而增加 RRP 发生的风险。上呼吸道(upper aerodigestive tract, UADT)黏膜屏障主要由黏液、上皮细胞内紧密连接和黏膜免疫系统组成<sup>[13]</sup>。上皮细胞内紧密连接是细胞防御的重要部分,反流时,细胞内空间变大、细胞内连接丧失可致屏障防御紊乱和上皮通透性增加,加剧黏膜损伤和转化<sup>[14]</sup>。LPR 诱导黏膜局部炎症的最重要机制是胃、十二指肠内容物的直接损伤作用,胃酸及胆汁酸可造成黏膜上皮的腐蚀性损伤<sup>[15]</sup>,而最具侵袭性的胃蛋白酶与胃酸的组合会对喉黏膜造成更大损害<sup>[13]</sup>,当反流发生时,吸附在黏膜上皮细胞表面或储存在囊泡中的胃蛋白酶被细胞内结构(例如高尔基体和溶酶体)激活,从而导致线粒体功能紊乱和细胞内损伤,胃蛋白酶反流到喉上皮黏膜时可能会

促进 DNA 氧化损伤和双链断裂<sup>[13]</sup>。同时,胃酸和胃蛋白酶等反流物的初始刺激可能会随着免疫细胞的募集和各种炎症介质的释放从而引发一连串的炎症反应<sup>[15-16]</sup>。电镜观察发现,胃蛋白酶可以破坏喉上皮细胞膜完整性<sup>[17]</sup>,通过受体介导的胞吞作用进入喉上皮细胞内<sup>[18]</sup>,Arndt 等<sup>[19]</sup>在电镜下也观察到喉乳头状瘤细胞吞噬中性粒细胞的征象,提示肿瘤组织中存在着慢性炎症刺激。

一般情况下,HPV 感染需要黏膜上皮的微创伤,而喉部微环境的这种变化可以促进 HPV 进入基底层的角质形成细胞<sup>[2]</sup>,完成一次感染周期<sup>[20]</sup>。编码病毒蛋白 E1、E7 的早期基因及晚期基因 L1、L2 在病毒基因组复制、进入细胞周期、免疫调节和病毒释放方面有多种作用<sup>[21]</sup>。在 RRP 中,病毒进入由 L1 和 L2 蛋白启动<sup>[22]</sup>。进入基底角质形成细胞后,病毒基因组被转运到细胞核中并维持为游离体 DNA<sup>[23]</sup>。细胞蛋白与 HPV 基因组相互作用并激活病毒蛋白转录,病毒癌蛋白 E6 和 E7 分别靶向肿瘤抑制因子 p53 和 pRB,诱导细胞分裂<sup>[24-25]</sup>。伴随着基底细胞的分化及成熟,被 HPV 感染的细胞不断向

上皮表层移动,于表层细胞内表达病毒衣壳蛋白且形成完整的病毒颗粒,经修饰后释放使上皮发生瘤变<sup>[20]</sup>。即使宿主免疫系统能够控制 HPV 感染,HPV 也可采用内在机制来降低宿主免疫监测的效率<sup>[26]</sup>。若此时个体暴露于其他风险因素,还可增加对持续性 HPV 感染的易感性,LPR 或许是风险因素之一。反流的长期刺激导致 UADT 黏膜免疫系统功能障碍及失调。黏膜免疫防御病原体的一个关键组成部分由 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞介导<sup>[27]</sup>,Th 细胞是由最初的 CD4<sup>+</sup> T 细胞分化出来的一个亚群,在不同因素的作用下,Th 细胞前体可以转变并分化为 Th1 或 Th2 细胞,Th1/Th2 平衡在黏膜免疫反应和耐受中至关重要<sup>[28]</sup>。HPV 改变先天性炎症信号和适应性

免疫反应,抑制 Th1 和 T 细胞极化成 Tregs 细胞和记忆性 Th2 细胞来逃避 UAT 黏膜的病毒清除<sup>[29]</sup>,同时改变许多调节细胞生长和分化的基因的表达。因此 T 细胞亚群的比例改变或功能障碍极大可能导致 RRP 的疾病进展<sup>[28]</sup>。另外,LPR 可通过 NKT 细胞影响 Th1/Th2 免疫反应<sup>[30]</sup>,这可能会帮助 HPV 逃避免疫清除。病毒癌蛋白 E6、E7 等利用其与细胞免疫调节蛋白的高结合亲和力,在受感染的角质细胞中阻断免疫相关的基因表达和免疫信号传导途径,最终导致整体免疫抑制环境<sup>[22]</sup>。LPR 募集的免疫细胞和炎症介质与 HPV 的主要癌蛋白通过复杂的相互作用,使得 HPV 更难被清除或抑制,形成持续感染,共同促进 RRP 的发生。

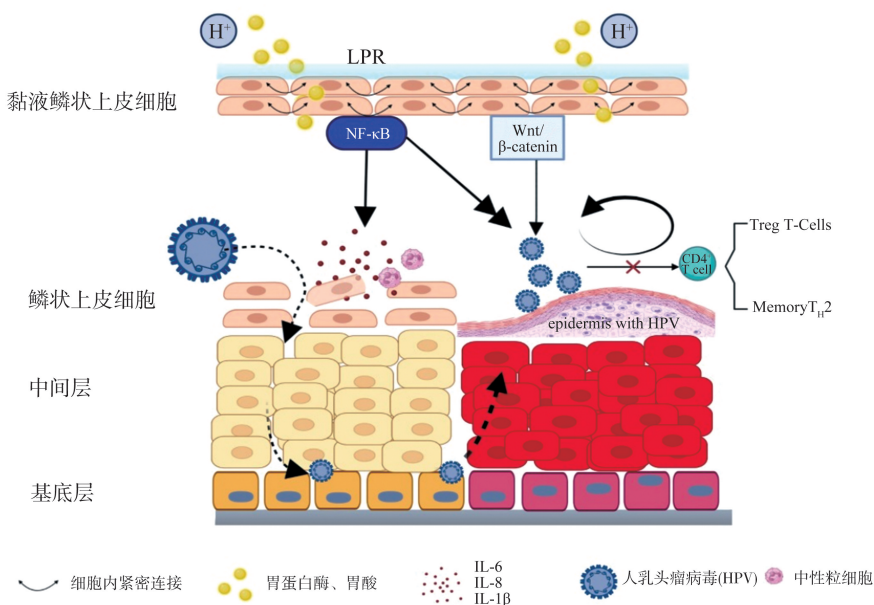


图1 LPR 促进 HPV 定植、复制、持续感染的机制

Figure1 The mechanism of LPR promoting HPV colonization, replication, and persistent infection

## 2.2 LPR 可促进 RRP 肿瘤细胞的增殖和分化

NF-κB 信号通路是 LPR 导致黏膜炎症反应过程中的一条重要通路,其不仅可以被促炎信号激活,还可在肿瘤中发挥作用,包括刺激细胞增殖、抗细胞凋亡、促进转移和血管生成等<sup>[31-32]</sup>。另外,在 HPV 感染的慢性阶段,NF-κB 通路的促炎作用不但抑制肿瘤生长,还有助于更具侵袭性的肿瘤的发生,从而逃避免疫破坏,在这种情况下,其促肿瘤作用占据主导地位<sup>[33]</sup>。

体外实验观察到,胃蛋白酶通过 IL-8 信号通路诱导上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)<sup>[34]</sup>。EMT 指上皮细胞丧失细胞极性及细胞之间黏附,获得迁移与侵袭特性、形成间充质干细胞的过程,是至关重要的发育进程,可出现于肿瘤侵袭转移。反流时,肿瘤抑制因子钙黏蛋白 E

(e-cadherin, E-Cad) 的表达会降低<sup>[16]</sup>。E-Cad 下调介导的黏附损失是 EMT 的基本事件,一般被认为是肿瘤细胞的侵袭与转移等各种喉部疾病发生、发展、恶化的要素之一<sup>[35]</sup>。在 AORRP 中,KLK6 表达上调并诱导 E-Cad 胞外脱落,使其与 β-catenin 结合减少 (β-catenin 与 E-Cad 一起构成了黏附连接复合物,在维持结构完整性和细胞黏附方面起着至关重要的作用),增加了胞浆中游离 β-catenin 浓度,进而激活 Wnt/β-catenin 通路,通过与核内转录因子发生作用,激活下游众多靶基因过度表达,刺激细胞增殖,导致肿瘤的发生<sup>[36]</sup>。综上,咽喉反流因子可能与 KLK6 协同作用,加快 β-catenin 与 E-Cad 的分离,从而加速信号通路的激活及多种因子的相互作用,最终共同促进 RRP 的细胞增殖。此外,肿瘤细胞的生存依赖于在酸性微环境条件下的适应,并且

需要通过从外界摄取葡萄糖等营养物质对糖脂代谢等多条代谢途径进行重新编程,为生物大分子的合成提供保证<sup>[37]</sup>,胃蛋白酶则可促进上皮细胞内的葡萄糖、 $H^+$ 、 $K^+$  流出,增加黏膜上皮细胞对酸的通透性<sup>[34]</sup>,为肿瘤细胞的持续增殖提供一部分基本代谢需求。LPR 改变了咽喉部的酸碱度,影响了细胞内外的代谢平衡,使得肿瘤细胞更倾向于从头合成大分子以支持快速增殖,也更容易利用循环系统中的营养物质。胃蛋白酶作用于组织细胞不仅可以改变组织细胞代谢相关基因及细胞黏附性相关基因等的表达,还可调节细胞周期蛋白表达量的变化,导致细胞周期紊乱,进一步促进肿瘤细胞的生长、侵袭及转移<sup>[35]</sup>。

### 2.3 LPR 可致 RRP 复发及恶化

RRP 复发是临床治疗难点。Kocjan 等<sup>[38]</sup>首次表明,RRP 患者乳头状瘤的复发是由于单一初始病毒基因组变异的持续存在,而不是新型 HPV 毒株的反复再感染;HPV 基因组在遗传上是稳定的,并且在疾病过程中不会改变,这表明疾病复发可能是由邻近正常上皮中潜伏的 HPV 重新激活引起的。此外,有学者认为邻近组织可能为潜伏病毒提供储存库并等待触发信号<sup>[39]</sup>。例如,手术切除喉状瘤后的愈合过程可以促进周围组织中潜伏病毒的再激活和复制。而另一项研究表明胃蛋白酶可引起上皮刺激、产生炎症反应,并导致 RRP 的传播或复发<sup>[40]</sup>。LPR 可以造成手术后创面愈合延迟或不良,并导致新生血管形成、纤维化、粘连等并发症,降低手术治疗效果。在 Carifi 等<sup>[40]</sup>报告的一项研究中,RRP 缓解后,如果停止抗反流治疗,乳头状瘤疾病会复发。因此,控制胃食管反流可能有助于管理 RRP<sup>[12]</sup>。

JORRP 易复发,AORRP 可癌变。尽管成人喉乳头状瘤致癌风险低,但有机会发展为鳞状细胞癌,其生物学特性与喉鳞癌有相同之处<sup>[36]</sup>。目前国内喉癌前病变的定义中就包括成人喉乳头状瘤<sup>[41]</sup>,发生恶变的高危因素有:吸烟、合并多种病毒感染、机体免疫状态低下、咽喉反流等<sup>[42]</sup>,但 AORRP 恶变的机制仍不明确,因此寻找有效的分子标志物并进一步探讨影响 AORRP 病程发展及恶变的分子机制成为了学者们的研究重点<sup>[43-44]</sup>。许多证据显示 LPR 可导致喉癌的发生,在一项系统评价和荟萃分析中发现,LPR 与喉恶性肿瘤之间存在显著相关性<sup>[45]</sup>。并且有研究证明喉癌患者的反流率较高,持续弱酸反流并联合胃蛋白酶导致的黏膜损伤可致上皮细胞 DNA 链断裂,改变多种金属蛋白酶的表达,使咽喉部细胞基因组不稳定,易引发恶性改变<sup>[46-47]</sup>。IL-8 在 LPR 相关的急性炎症和慢性炎症

损伤中起关键作用,胃蛋白酶可通过 IL-8 信号通路诱导 EMT,在促进喉癌细胞增殖和迁移方面具有潜在的作用<sup>[34]</sup>。胃蛋白酶在中性 pH 条件下通过受体介导的内吞作用被上皮细胞摄取,储存于细胞内囊泡,酸性 pH 的条件下重新被激活而引起下咽部上皮细胞在内的多种内皮细胞线粒体功能损伤,胃蛋白酶的内吞作用可能与低密度脂蛋白受体相关蛋白 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein 1, LRP1) 有关。LRP1 是细胞膜表面蛋白的一种内吞性受体,可与多种结构及功能各异的配体蛋白结合,参与介导包括  $\alpha$ -2 巨球蛋白 ( $\alpha$ -2 macroglobulin, A2M) 在内的多种配体的清除。LRP1-A2M 可在 pH 值为 7 时促进乳腺癌细胞的胃蛋白酶进行内吞作用,从而促使乳腺癌的发生<sup>[48]</sup>,所以抑制 LRP1 有可能减轻胃蛋白酶引起的咽喉黏膜细胞的线粒体损伤。此外,胃蛋白酶也可调节肿瘤形成相关基因和 microRNA 表达水平<sup>[45]</sup>,有研究发现暴露于胃蛋白酶的喉细胞发生转化与增殖,其程度与暴露于胃蛋白酶的时间及胃蛋白酶的浓度有关,同时细胞出现了与自噬及凋亡相关基因表达水平的变化,这提示喉细胞的肿瘤性改变与胃蛋白酶引起的细胞自噬及凋亡水平相关<sup>[49]</sup>,还有动物实验显示肿瘤体积在暴露于胃蛋白酶后有所增加<sup>[50]</sup>。越来越多的证据表明 LPR 及胃蛋白酶与 RRP 的关系,但缺乏相关病理生理等具体机制的研究,无论吸烟和饮酒史如何,反流性疾病与咽喉肿瘤之间都存在关联<sup>[51]</sup>,证明 LPR 是一种独立风险因素。针对 LPR 及胃蛋白酶在 RRP 发生、发展、转化过程的研究应广泛开展,这对 RRP 的预防、干涉、诊治具有深远意义。

### 3 前景和展望

总之,LPR 与 RRP 之间可能存在着某种联系,LPR 可能通过多种机制影响 RRP 的发生、复发和恶变。但目前为止此方面的研究还不够充分和深入,需要更多高质量的临床和基础研究来验证 LPR 与 RRP 之间的关系及其可能的机制。此外,在诊断和治疗 RRP 时应注意排查并积极治疗 LPR,定期监测 LPR 相关指标如反流症状指数量表和反流体征指数量表等。目前有些学者建议对于难治性或高危型 RRP 患者,在手术切除或药物治疗等常规方法之外,还可联合使用质子泵抑制剂等抗反流药物<sup>[2,40,52]</sup>,但还需要更多高质量的临床实验来证实其有效性和安全性。如果能够证实 LPR 是 RRP 的危险因素之一,那么在临床上就可通过早期诊断和

治疗 LPR 来降低 RRP 的发生风险,从而改善患者的生活质量和预后。

### 参考文献:

[1] Ivancic R, Iqbal H, DeSilva B, et al. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2018, 3 ( 1 ): 22-34. doi:10.1002/lio2.132

[2] Gluvajić D, Šereg-Bahar M, Jerin A, et al. The Impact of Laryngopharyngeal Reflux on Occurrence and Clinical Course of Recurrent Respiratory Papillomatosis [J]. *Laryngoscope*, 2022, 132(3):619-625. doi:10.1002/lary.29793

[3] Aaltonen LM, Peltomaa J, Rihkanen H. Prognostic value of clinical findings in histologically verified adult-onset laryngeal papillomas [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1997, 254(5):219-222. doi:10.1007/BF00874092

[4] Buchinsky FJ, Ruszkay N, Valentino W, et al. In RRP, serologic response to HPV is frequently absent and slow to develop[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3):e230106. doi:10.1371/journal.pone.0230106

[5] Formánek M, Komínek P, Jančatová D, et al. Laryngopharyngeal Reflux Is a Potential Risk Factor for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis [J]. *Biomed Res Int*, 2019;1463896. doi:10.1111/coa.12779

[6] Formánek M, Jančatová D, Komínek P, et al. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case-control study) [J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42 ( 3 ): 597-601. doi: 10. 1155/2019/1463896

[7] Lechien JR, Saussez S, Nacci A, et al. Association between laryngopharyngeal reflux and benign vocal folds lesions: A systematic review [J]. *Laryngoscope*, 2019, 129 ( 9 ): E329-E341. doi:10.1002/lary.27932

[8] Borkowski G, Sommer P, Stark T, et al. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1999, 256(7): 370-372.

[9] Holland BW, Koufman JA, Postma GN, et al. Laryngopharyngeal reflux and laryngeal web formation in patients with pediatric recurrent respiratory papillomas [J]. *Laryngoscope*, 2002, 112(11): 1926-1929.

[10] McKenna M, Brodsky L. Extraesophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2005, 69(5): 597-605.

[11] Pignatari SS, Liriano RY, Avelino MA, et al. Gastroesophageal reflux in patients with recurrent laryngeal papillomatosis [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2007, 73(2):

210-214.

[12] San GM, Helder HM, Lindeman RJ, et al. The association between gastroesophageal reflux disease and recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review [J]. *Laryngoscope*, 2016, 126 ( 10 ): 2330-2339. doi: 10.1002/lary.25898

[13] Liu D, Qian T, Sun S, et al. Laryngopharyngeal Reflux and Inflammatory Responses in Mucosal Barrier Dysfunction of the Upper Aerodigestive Tract [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13:1291-1304. doi:10.2147/JIR.S282809

[14] 郝梅, 蒋兴旺, 陈浩, 等. 睡眠剥夺大鼠喉上皮细胞屏障功能改变在咽喉反流发病机制中的作用 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2022, 30(6): 577-581. doi: 10.3969/j.issn.1006-7299.2022.06.002

HAO Mei, JIANG Xingwang, CHEN Hao, et al. The role of barrier function of laryngeal epithelial cells in the pathogenesis of laryngopharyngeal reflux in sleep deprived rats [J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2022, 30(6): 577-581. doi: 10.3969/j.issn.1006-7299.2022.06.002

[15] Hunt EB, Sullivan A, Galvin J, et al. Gastric Aspiration and Its Role in Airway Inflammation [J]. *Open Respir Med J*, 2018, 12:1-10. doi:10.2174/1874306401812010083

[16] Wood JM, Hussey DJ, Woods CM, et al. Biomarkers and laryngopharyngeal reflux [J]. *J Laryngol Otol*, 2011, 125 ( 12 ): 1218-1224. doi:10.1017/S0022215111002234

[17] Axford SE, Sharp N, Ross PE, et al. Cell biology of laryngeal epithelial defenses in health and disease: preliminary studies [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2001, 110 ( 12 ): 1099-1108. doi:10.1177/000348940111001203

[18] Johnston N, Dettmar PW, Lively MO, et al. Effect of pepsin on laryngeal stress protein (Sep70, Sep53, and Hsp70) response: role in laryngopharyngeal reflux disease [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2006, 115(1):47-58. doi:10.1177/000348940611500108

[19] Arndt O, Johannes A, Zeise K, et al. High-risk HPV types in oral and laryngeal papilloma and leukoplakia [J]. *Laryngorhinootologie*, 1997, 76(3): 142-149. doi: 10.1055/s-2007-997403

[20] Doorbar J, Quint W, Banks L, et al. The biology and life-cycle of human papillomaviruses [J]. *Vaccine*, 2012, 30 ( 5 ): 55-70. doi:10.1016/j.vaccine.2012.06.083

[21] Doorbar J, Egawa N, Griffin H, et al. Human papillomavirus molecular biology and disease association [J]. *Rev Med Virol*, 2015, 2(1): 2-23. doi:10.1002/rmv.1822

[22] Zhou C, Tuong ZK, Frazer IH. Papillomavirus Immune Evasion Strategies Target the Infected Cell and the Local Immune System [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:682. doi:10.

- 3389/fonc.2019.00682
- [23] McBride AA, Oliveira JG, McPhillips MG. Partitioning viral genomes in mitosis: same idea, different targets [J]. *Cell Cycle*, 2006, 5(14): 1499-1502. doi:10.4161/cc.5.14.3094
- [24] Day PM, Lowy DR, Schiller JT. Heparan sulfate-independent cell binding and infection with furin-precleaved papillomavirus capsids [J]. *J Virol*, 2008, 82(24): 12565-12568. doi:10.1128/JVI.01631-08
- [25] Joyce JG, Tung JS, Przysiecki CT, et al. The L1 major capsid protein of human papillomavirus type 11 recombinant virus-like particles interacts with heparin and cell-surface glycosaminoglycans on human keratinocytes[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(9): 5810-5822. doi:10.1074/jbc.274.9.5810
- [26] Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women [J]. *N Engl J Med*, 1998, 338(7): 423-428. doi:10.1056/NEJM199802123380703
- [27] Neurath MF, Finotto S, Glimcher LH. The role of Th1/Th2 polarization in mucosal immunity [J]. *Nat Med*, 2002, 8(6): 567-573. doi:10.1038/nm0602-567
- [28] Li SL, Wang W, Zhao J, et al. A review of the risk factors associated with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: genetic, immune and clinical aspects [J]. *World J Pediatr*, 2022, 18(2): 75-82. doi:10.1007/s12519-021-00496-z
- [29] Bonagura VR, Hatam LJ, Rosenthal DW, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11 [J]. *APMIS*, 2010, 118(6-7): 455-470. doi:10.1111/j.1600-0463.2010.02617.x
- [30] Rees LE, Pazmany L, Gutowska-Owsiak D, et al. The mucosal immune response to laryngopharyngeal reflux [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(11): 1187-1193. doi:10.1164/rccm.200706-895OC
- [31] 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): e227408. doi:10.1371/journal.pone.0227408
- [32] Tilborghs S, Corthouts J, Verhoeven Y, et al. The role of Nuclear Factor-kappa B signaling in human cervical cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 120: 141-150. doi:10.1016/j.critrevonc.2017.11.001
- [33] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, et al. New insights into cancer immunoeediting and its three component phases--elimination, equilibrium and escape [J]. *Curr Opin Immunol*, 2014, 27: 16-25. doi:10.1016/j.coi.2014.01.004
- [34] 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. doi:10.1186/s12935-019-0772-7
- [35] 徐志宇, 刘旭, 陈世彩, 等. 咽喉反流性疾病的发病机制及其与耳鼻咽喉疾病相关性研究进展 [J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2022, 30(6): 587-590. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2022.06.004
- XU Zhiyu, LIU Xu, CHEN Shicai, et al. Research progress on the pathogenesis of throat reflux disease and its correlation with otorhinolaryngology diseases [J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2022, 30(6): 587-590. doi:10.3969/j.issn.1006-7299.2022.06.004
- [36] 潘晓菲, 王军, 肖洋, 等. LncRNA CTB-147C22.8 对复发性呼吸道乳头状瘤细胞侵袭的影响 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(4): 66-70. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2018.409
- PAN Xiaofei, WANG Jun, XIAO Yang, et al. Effects of lncRNA CTB-147C22.8 and mRNA KLK6 on the invasion of recurrent respiratory papilloma cells [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2019, 33(4): 66-70. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.0.2018.409
- [37] 金鑫, 王杨, 冯云鹏, 等. 糖脂代谢关键酶在肿瘤细胞增殖中的作用研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2022, 44(4): 682-692. doi:10.11844/cjcb.2022.04.0015
- JIN Xin, WANG Yang, FENG Yunpeng, et al. Research progress on the role of key enzymes in glycolipid metabolism in tumor cell proliferation [J]. *Chinese Journal of Cell Biology*, 2022, 44(4): 682-692. doi:10.11844/cjcb.2022.04.0015
- [38] Kocjan BJ, Gale N, Hočevan B I, et al. Identical human papillomavirus (HPV) genomic variants persist in recurrent respiratory papillomatosis for up to 22 years [J]. *J Infect Dis*, 2013, 207(4): 583-587. doi:10.1093/infdis/jis733
- [39] Chow LT, Broker TR, Steinberg BM. The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia [J]. *APMIS*, 2010, 118(6-7): 422-449
- [40] Carifi M, Napolitano D, Morandi M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2015, 11: 731-738. doi:10.2147/TCRM.S81825
- [41] 申宇鹏, 宋琦, 李晓明. 喉癌前病变的病因、分子机制和处理策略 [J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2019, 33(4): 25-30. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.029
- SHEN Yupeng, SONG Qi, LI Xiaoming. Etiology, molecular mechanisms, and treatment strategies of precancerous laryngeal lesions [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2019, 33(4): 25-30. doi:10.6040/j.issn.1673-3770.1.2019.029

- [42] Taliercio S, Cespedes M, Born H, et al. Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: a review of disease pathogenesis and implications for patient counseling[J]. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015, 141(1): 78-83. doi:10.1001/jamaoto.2014.2826
- [43] 王灵娃, 王茹, 房居高. 与喉乳头状瘤恶变进程及预后相关分子标志物研究[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2023, 37(1): 47-55. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.012  
WANG Lingwa, WANG Ru, FANG Jugao. Bioinformatics analysis of key molecular markers for malignant transformation of laryngeal papilloma [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2023, 37(1): 47-55. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2022.012
- [44] 齐雯雯, 陈鲁秋, 贾涛, 等. 复发性喉乳头状瘤中潜在生物学标志物的筛选及生物信息学分析[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2021, 35(5): 75-84. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.068  
QI Wenwen, CHEN Luqiu, JIA Tao, et al. Potential biomarkers and bioinformatics analysis of differentially expressed genes in recurrent laryngeal papilloma [J]. *Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University*, 2021, 35(5): 75-84. doi: 10.6040/j.issn.1673-3770.0.2021.068
- [45] Parsel SM, Wu EL, Riley CA, et al. Gastroesophageal and Laryngopharyngeal Reflux Associated With Laryngeal Malignancy: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(7): 1253-1264. doi:10.1016/j.cgh.2018.10.028
- [46] 王磊, 吴玮, 王刚, 等. 咽喉反流和喉占位性病变病因关系的探讨[J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(21): 3617-3620. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2018.21.030  
WANG Lei, WU Wei, WANG Gang, et al. Research on the association of laryngeal space occupying lesions and laryngopharyngeal reflux[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2018, 34(21): 3617-3620. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2018.21.030
- [47] Sandner A, Illert J, Koitzsch S, et al. Reflux induces DNA strand breaks and expression changes of MMP1+9+14 in a human miniorgan culture model[J]. *Exp Cell Res*, 2013, 319(19): 2905-2915. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.09.004
- [48] Shen S, Jiang J, Yuan Y. Pepsinogen C expression, regulation and its relationship with cancer[J]. *Cancer Cell Int*, 2017, 17:57. doi:10.1186/s12935-017-0426-6
- [49] 徐志宇. 胃蛋白酶对喉鳞状细胞癌进展的作用及其初步机制研究[D]. 中国人民解放军海军军医大学, 2022.
- [50] Pearson JP, Parikh S, Orlando RC, et al. Review article: reflux and its consequences--the laryngeal, pulmonary and oesophageal manifestations. Conference held in conjunction with the 9th International Symposium on Human Pepsin (ISHP) Kingston-upon-Hull, UK, 21-23 April 2010[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011, 33(1): 1-71. doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04581.x
- [51] Kim SY, Park B, Lim H, et al. Increased risk of larynx cancer in patients with gastroesophageal reflux disease from a national sample cohort [J]. *Clin Otolaryngol*, 2019, 44(4): 534-540. doi:10.1111/coa.13328
- [52] Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis [J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2012, 45(3): 671-694

(编辑:曾婕)