



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目: 骨形态发生蛋白与口腔鳞状细胞癌的研究进展
作者: 邢付奥, 田发明, 连强强, 范新昊
网络首发日期: 2025-08-27
引用格式: 邢付奥, 田发明, 连强强, 范新昊. 骨形态发生蛋白与口腔鳞状细胞癌的研究进展[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20250827.1302.006>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

骨形态发生蛋白与口腔鳞状细胞癌的研究进展

邢付奥¹, 田发明², 连强强² 综述 范新昊³ 审校
(华北理工大学¹口腔医学院、²公共卫生学院, 河北 063000;
³华北理工大学附属开滦总医院口腔科, 河北 063000)

摘要 口腔癌是全世界范围内的第六大癌症, 已经成为口腔健康的重要影响因素之一。其中口腔鳞状细胞癌(OSCC)的发病率占到口腔癌的80%, 其发病机制及防治已成为业内关注的热点。以往研究表明骨形态发生蛋白(BMPs)可以促进骨癌、胃癌的发展、侵袭和转移, 从而影响癌症患者的预后。有研究表明, BMPs在OSCC发生、发展、转移以及侵袭中同样发挥了关键作用, 因此, 本文就BMPs与OSCC生物学行为相关性及其分子机制进行综述。

关键词 骨形态发生蛋白; 口腔鳞状细胞癌; 预后; 肿瘤转移; 肿瘤侵袭; 分子机制

中图分类号 R 782

文献标志码 A

Research progress on bone morphogenetic proteins and oral squamous cell carcinoma

Xing Fu'ao¹, Tian Faming², Lian Qiangqiang², Fan Xinhao³

(¹School of Stomatology, ²School of Public Health, North China University of Science and Technology, Hebei 063000; ³Dept of Stomatology, Kailuan General Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology, Hebei 063000)

Abstract Oral cavity cancer is the sixth-leading cancer worldwide, which has become one of the important factors affecting oral health. The morbidity of oral squamous cell carcinoma (OSCC) accounts for nearly 80% of oral cavity cancer. The pathogenesis and prevention of OSCC have become a hot topic in this field. Previous studies have shown that bone morphogenetic proteins (BMPs) participated in the development, invasion and metastasis of gastric and bone cancers, thereby impacting the prognosis of the patients. Recent studies have found that BMPs also play a key role in the development, progression, metastasis, and invasion of OSCC. This review therefore summarizes the correlation and molecular mechanism between BMPs and the biological behavior of OSCC.

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81874029); 河北省自然科学基金项目(编号: H2022209054); 河北省卫生健康委医学科学研究课题(编号: 20231858)

作者简介: 邢付奥, 男, 硕士研究生;

范新昊, 女, 副主任医师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: ricky130701@163.com

Key words bone morphogenetic proteins; oral squamous cell carcinoma; prognosis; tumor metastasis; tumor invasion; molecular mechanism

Fund programs National Natural Science Foundation of China (No. 81874029); Natural Science Foundation of Hebei Province (No. H2022209054); Medical Science Research Project of Hebei Provincial Health Commission (No. 20231858)

Corresponding author Fan Xinhao, E-mail: ricky130701@163.com

近年来, 口腔鳞状细胞癌 (oral squamous cell carcinoma, OSCC) 的发病率在中国乃至世界范围内均呈现整体上升趋势^[1]。OSCC 是一种高侵袭性和高度恶性的癌症, 发病率和病死率很高^[2], 但其病因尚不明确, OSCC 恶性程度高, 预后差, 复发与远处转移仍是造成 OSCC 患者死亡的主要原因^[3], 骨形态发生蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 是转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 超家族蛋白的一种, BMPs 主要通过经典的果蝇母源抗皮肤生长因子蛋白 (drosophila mothers against decapentaplegic protein, Smad) 依赖性信号通路或者非 Smad 依赖性信号通路如丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路发挥其生物学功能。在人类发育的过程中 BMPs 参与许多生物活动^[4], 其是主要成骨诱导生长因子之一^[5]。并且有研究^[6]表明 BMPs 可以调节癌症的发生、发展以及侵袭。探究发生发展的分子机制, 发掘相关分子标志物乃至干预靶点可为 OSCC 的预防与精准诊治提供新策略。

1 BMPs 信号通路

BMPs 通过与骨形态发生蛋白受体 (bone morphogenetic protein receptor, BMPR) 偶联发挥功能。在细胞膜上 BMPR 可分为两型, 分别为丝氨酸/苏氨酸激酶 I 型和丝氨酸/苏氨酸激酶 II 型受体。I 型受体, 包括 7 种激活素受体样激酶 (activin receptor-like kinase, ALK) 组成, 其中在 BMPs 信号通路中起主要作用的是 ALK-1、ALK-2、ALK-3、ALK-6。而 II 型受体, 包括 BMPRII、激活素 IIA (activin receptor II, ActRII) 和激活素 IIB (activin receptor IIB, ActRIIB)^[7]。BMPs 主要依靠 Smad 依赖性信号通路或者非 Smad 依赖性信号通路发挥其功能。Smad 依赖性信号通路是 BMPs 通过与 BMPRII 结合并激活 BMPRI 受体使 Smads 磷酸化, 其中 Smad1、Smad5、Smad8 磷酸化后在细胞质内与 Smad4 结合进入细胞核内, Smads 复合物在其他脱氧核糖核酸结合蛋白的参与下共同发挥作用^[8,9]。BMPs 还可以激活非 Smad 依赖性的信号通路如 MAPK、磷酸肌醇-3 激酶等信号通路。其中 MAPK 信号通路又可分为细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 途径、c-Jun 氨基末端激酶 (c-jun N-terminal kinase, JNK) 途径、p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen - activated protein kinase, p38MAPK) 途径^[10]。靶向

干预 BMPs 的小分子药物已用于部分疾病的治疗。

2 BMPs 在 OSCC 中的表达及关系

2.1 BMP2 BMP2 在头颈部鳞状细胞癌 (head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC) 中阳性表达率高达 98%，而且其较高的表达与较高的局部复发率相关，但是 BMP2 表达水平与肿瘤位置、原发肿瘤本身情况分期、引流区淋巴结受侵分期、总生存期、区域衰竭或远处衰竭无显著相关^[11]，另有研究^[12]表明，OSCC 中 BMP2 的表达水平与肿瘤组织学分化程度也无相关性。另一团队通过基因微阵列和实时荧光定量核酸扩增检测系统，有研究分析了 25 例舌鳞癌显示 BMP2 基因的表达可能与淋巴结转移相关^[13]。总之，BMP2 的表达水平虽然与原发肿瘤的多种表型无显著相关性，但可促进肿瘤淋巴结转移，并与 OSCC 的复发有关，具体机制尚有待深入研究。

2.2 BMP4 BMP4 在有颈部淋巴结转移的 HNSCC 组织中过表达，显著高于无转移组织。BMP4 和磷酸化 Smad1 的表达与 HNSCC 的预后呈负相关。BMP4 可以促进癌症干细胞 (cancer stem cell, CSC) 的形成，癌症干细胞被认为能够启动肿瘤本身，并推动其生长和治疗后复发^[14]。有研究表明，用 BMP4 处理的人舌鳞癌细胞与未处理的细胞相比，处理后的细胞中癌症干细胞的标志物 ABCG2 的 mRNA 表达量在第 1 周急剧增加，但在第 2 周有所下降，癌症干细胞的相关标志物略有上调^[15]。

2.3 BMP6 在 120 例 OSCC 患者的肿瘤标本的免疫组化结果显示，BMP6 在多数样本中呈强阳性表达，直径小于 2cm 的肿瘤中 BMP6 有较高的表达发生率。但其他临床病理因素与 BMP6 表达之间未观察到统计学相关性，BMP6 的表达与疾病复发和生存无关，BMP6 可能无法作为预测临床淋巴结阴性 OSCC 患者最终结局或复发的相关因子^[13]。研究表明 OSCC 中 BMP6 表达的增加与 OSCC 骨浸润相关，BMP6 在小于 4cm 且有骨浸润的肿瘤中表达明显高于无骨浸润的较大肿瘤。有研究表明，在较小的 OSCC 组织中 BMP6 表达的增加与 OSCC 侵袭行为相关^[16]，且与表皮生长因子 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 受体表达增加呈正相关，EGFR 表达水平是预后不良的标志物^[17]。

2.4 BMP7 BMP7 基因的表达在舌鳞癌中被发现与淋巴结转移存在显著的关系。通过评估 128 例原发性 OSCC 患者显示，BMP7 的表达水平在淋巴结转移患者中为 68.2%，在低分化肿瘤患者中为 100%。BMP7 表达与舌鳞癌细胞分化不良、淋巴结转移存在显著相关性，有望作为 OSCC 新的预后标志物^[18]。BMP7 结合 BMPRII 和 ActR-II 组成的异二聚体后激活 ALKI、BMPRIA 以及 BMPRI-IB 从而发挥功能^[19]。用 BMPRI 抑制剂抑制 BMP7-Smad1/5/8 信号通路磷酸化可以克服 OSCC 西妥昔单抗耐药性，在小鼠体内实验中联合治疗可显著减少体内复发性肿瘤生长，表明 BMP7-p-Smad1/5/8 抑制剂和西妥昔单抗联合应用是克服西妥昔单抗耐药性新的治疗策略^[20]。BMPRI1A 表达与 OSCC 肿瘤进展和下颌骨浸润呈正相关，在 OSCC 组织中，BMPRI1A 的过表达激活下游信号通路并诱导由转录因子 Smad4 调控的豪猪蛋白 (sonic

hedgehog, SHH) 的表达。SHH 通过旁分泌方式增强破骨细胞的分化和再吸收活性, 在 OSCC 诱导的溶骨破坏中具有重要作用^[21]。

基于以上, BMPs 的表达在 OSCC 的发生发展过程中起着重要作用, 在肿瘤的复发、淋巴结转移、骨侵袭和骨吸收等方面也有重要联系, 但相关研究及分子机制研究较少, 需要进一步的研究而阐明 BMPs 参与 OSCC 发生发展的潜在机制。扩展对其转移机制的认识, 并可能为临床上 BMPs 药物使用提供指导, 并为评估 OSCC 患者预后情况提供标志物。

3 BMPs 与 OSCC 细胞生物学行为的关系

3.1 BMP2 可以促进 OSCC 侵袭与增殖能力 重组人骨形态发生蛋白 2 (recombinant human bone morphogenetic protein 2, rhBMP2) 能够通过诱导肿瘤侵袭相关因子 C-C 趋化因子配体的释放来促进 OSCC 的侵袭。对于 OSCC 细胞系 YD-38 和 YD-10B, 经 rhBMP2 处理后, 细胞的侵袭能力显著增强^[22,23]。BMP2 可上调白细胞介素-1 β , 进而促进表达 BMP2 的 OSCC 细胞系的侵袭功能, 然而在不表达 BMP2 基因的细胞系中, 这种促进作用并不明显。在将人 OSCC 细胞系移植到原位动物模型之前, 使用 rhBMP2 进行外源性处理, 会致使后续肿瘤的局部侵袭性增强, 且生存期缩短^[23-24]。BMP2 可增强 OSCC 细胞系 HSC-4 细胞的增殖, 并促进人 OSCC 继发性转移部位的癌细胞定植。在 OSCC 细胞系中发现 BMP2 可诱导 OSCC 发生间充质上皮转化 (mesenchymal-epithelial transition, MET), 而 MET 有助于转移灶的形成和生长。BMP2 通过上调 MET 诱导剂 ID1 和细胞角蛋白 9 的表达, 并下调 N-钙黏蛋白和 Snail 的表达来促进 OSCC 的 MET^[25]。

3.2 BMP4 可以促进 OSCC 侵袭和迁移能力 BMP4 在体外通过 Smad1 信号通路激活上皮间充质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 从而促进 OSCC 细胞侵袭和迁移能力, 敲低 Smad1 的表达可以抑制 BMP4 在两种细胞系中诱导的 EMT, 并削弱了两种 OSCC 细胞在体外的侵袭性和迁移^[14]。上皮癌细胞在三维环境中的运动模式包括与局部侵袭相关的间充质模式和促进远处转移的变形虫模式, 研究表明, 在 HNSCC 细胞系 OECM-1 中敲低 BMP4 可减少 OECM-1 细胞在三维环境中间充质模式的迁移和侵袭。并可以通过 BMP4 抑制剂 let-7i 抑制靶点 BMP4 来减弱 HNSCC 细胞的间充质模式迁移^[26]。BMP4 可以促进 OSCC 的恶性转移, 这为靶向干预 BMP4 的小分子药物治疗 OSCC 提供了新靶点。

3.3 BMP6 可以促进 OSCC 骨侵袭 BMP6 在 OSCC 中的表达增加会增强骨侵袭^[17]。BMP6 与 OSCC 其他生物学行为的关系和相关机制研究较少, 但在其他器官鳞状细胞癌中已有相关研究, 在体外食管鳞状细胞癌 (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC) 细胞系 Eca-109 细胞 BMP6/7 的过表达可以激活 Smad1/5/8 信号通路, 且诱导下游基因 ID1 表达从而增加 Eca-109 细胞的侵袭和转移^[9]。其团队将 BMP6 信号传导拮抗剂包括 Noggin 和硬化蛋白 (sclerostin, SOST) 的蛋白质和 mRNA 表达水平单独或联合与

ESCC 癌症的患者生存率相关联进行分析,显示单独的 BMP6 强表达与 ESCC 患者生存率没有显著相关性。然而 BMP6 强表达加 Noggin 或 SOST 的弱表达与 ESCC 患者的生存期缩短显著相关。将 ESCC 细胞系 EC109 中 noggin 的敲除, BMP6 升高而 SOST 表达减弱,增强了 ESCC 细胞的生长。表明 BMP6、Noggin 和 SOST 可以联合用作 ESCC 的预后指标^[27]。在宫颈鳞状细胞癌中 BMP6 基因能够与其他基因一起构成新的预测宫颈鳞状细胞癌患者生存率风险评分模型^[28]。

3.4 BMP7 对不同部位 OSCC 的侵袭、转移作用不同 在口底和喉鳞状细胞癌中 BMP7 表达上调可以减弱癌细胞侵袭,利用 2-羟基肉桂醛处理口底和喉鳞状细胞癌细胞后细胞内 BMP7 表达增加并且减弱了口底和喉鳞状细胞癌细胞的迁移和侵袭。用 siRNA 抑制口底和喉鳞癌细胞中 BMP7 的表达可以促进细胞的迁移和侵袭,表明 BMP7 是口底和喉鳞癌细胞中 HCA 抗迁移和侵袭作用的原因^[29]。但有其他研究结果表明 BMP7 表达与舌鳞状细胞癌分化不良、淋巴结转移相关。并且 BMP7 可以导致 OSCC 肿瘤治疗西妥昔单抗耐药。ESCC 中 BMP7 的表达降低时同样可以减弱癌细胞的迁移和侵袭能力数量^[30]。以上矛盾的结果提示:一方面, BMP7 表达水平与舌鳞状细胞癌预后不良相关可能是反馈性升高;另一方面, BMP7 在不同部位或不同阶段的鳞状细胞癌中发挥的作用可能不甚一致,仍需开展更多的实验进行深入探究。

因此, BMPs 有调节 OSCC 的迁移、侵袭的作用,虽然 BMPs 在其他癌症中已有很深的研究,但 BMPs 对 OSCC 的生物学行为影响和分子机制的研究仍较少,通过进一步对相关分子机制的研究可以为 OSCC 的治疗提供重要的靶点。

4 展望

BMPs 在 OSCC 中是广泛存在的,同时与 OSCC 的生物学行为相关。BMPs 及其信号通路可能在 OSCC 的发生、发展以及转移中起着促进与抑制的双重作用,应用不同的 BMPs 干预措施对不同 OSCC 细胞可能会产生矛盾的结果。但其中的机制错综复杂,到目前为止研究者们仍未完全了解 BMPs 对 OSCC 调节相关机制,在临床 BMPs 药物的应用也有引起不良事件的报道。从现有研究来看, BMPs 具有应用于 OSCC 治疗、早期诊断和预后标志物的潜力,为进一步评估患者预后及提高生活质量提供了新的研究方向。因此, BMPs 调节 OSCC 发生、发展、转移相关机制的研究和在临床中的应用应该是未来研究的重点。

参考文献

- [1] Wang Z, Kirkwood K L, Wang Y, et al. Analysis of the effect of CCR7 on the microenvironment of mouse oral squamous cell carcinoma by single-cell RNA sequencing technology[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2024, 43(1): 94. doi:10.1186/s13046-024-03013-y.
- [2] 梁珠珠, 陈 澍, 孙倩玉, 等. TRPP2 通过 UPR/AFT6/EpCAM 信号通路调节口腔鳞状细胞癌的迁移

-
- 和侵袭[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(11): 2024-32, 2064. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.11.018.
- [2] Liang Z Z, Chen S, Sun Q Y, et al. TRPP2 regulates the migration and invasion of oral squamous cell carcinoma through the UPR/AFT6/EpCAM signaling pathway[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2024, 59(11): 2024-32, 2064. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.11.018.
- [3] Zhang D, Song Y, Li D, et al. Cancer-associated fibroblasts promote tumor progression by lncRNA-mediated RUNX2/GDF10 signaling in oral squamous cell carcinoma[J]. *Mol Oncol*, 2022, 16(3): 780-94. doi:10.1002/1878-0261.12935.
- [4] Bordukalo-Nikšić T, Kufner V, Vukičević S. The role of BMPs in the regulation of osteoclasts resorption and bone remodeling: from experimental models to clinical applications[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 869422. doi:10.3389/fimmu.2022.869422.
- [5] Kim H J, Chung J H, Shin S Y, et al. Efficacy of rhBMP-2/hydroxyapatite on sinus floor augmentation: a multicenter, randomized controlled clinical trial[J]. *J Dent Res*, 2015, 94(9 Suppl): 158S-65S. doi:10.1177/0022034515594573.
- [6] Kalal A A, Mohapatra S. A comprehensive review exploring the role of bone morphogenetic proteins [BMP]: biological mechanisms[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2025, 47(3): 156. doi:10.3390/cimb47030156.
- [7] Yang H J, Hwang S J. Void space and long-term volumetric changes of maxillary sinus floor augmentation with comparison between hydroxyapatite soaked with bone morphogenetic protein 2 and anorganic bovine xenograft alone[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019, 47(10): 1626-32. doi:10.1016/j.jcms.2019.07.016.
- [8] Pulkkinen H H, Kiema M, Lappalainen J P, et al. BMP6/TAZ-Hippo signaling modulates angiogenesis and endothelial cell response to VEGF[J]. *Angiogenesis*, 2021, 24(1): 129-44. doi:10.1007/s10456-020-09748-4.
- [9] Hu M, Cui F, Liu F, et al. BMP signaling pathways affect differently migration and invasion of esophageal squamous cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(1): 193-202. doi:10.3892/ijo.2016.3802.
- [10] Tóthová Z, Šemeláková M, Solárová Z, et al. The role of PI3K/AKT and MAPK signaling pathways in erythropoietin signalization[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7682. doi:10.3390/ijms22147682.
- [11] Sand J P, Kokorina N A, Zakharkin S O, et al. BMP-2 expression correlates with local failure in head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 150(2): 245-50. doi:10.1177/0194599813513003.
- [12] Mouchref Hamasni F, El Hajj F. Expression of bone morphogenetic protein-2 and histological differentiation of oral squamous cell carcinomas[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(12): 5243-5. doi:10.22034/APJCP.2016.17.12.5243.
- [13] Sutton P, Bolanca A, Grgurevic L, et al. Prognostic significance of bone morphogenetic protein 6 (BMP6) expression, clinical and pathological factors in clinically node-negative oral squamous cell carcinoma (OSCC)[J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2019, 47(1): 80-6. doi:10.1016/j.jcms.2018.10.003.
- [14] Xu T, Yu C Y, Sun J J, et al. Bone morphogenetic protein-4-induced epithelial-mesenchymal transition and invasiveness through Smad1-mediated signal pathway in squamous cell carcinoma of the head and neck[J]. *Arch Med Res*, 2011, 42(2): 128-37. doi:10.1016/j.arcmed.2011.03.003.
- [15] Qiao B, Johnson N W, Chen X, et al. Disclosure of a stem cell phenotype in an oral squamous cell carcinoma cell line induced by BMP-4 via an epithelial-mesenchymal transition[J]. *Oncol Rep*, 2011, 26(2): 455-61. doi:10.3892/or.2011.1299.
- [16] Qiao Q, Xu L, Li Q, et al. Bone morphogenetic protein receptor 1 α promotes osteolytic lesion of oral

-
- squamous cell carcinoma by SHH-dependent osteoclastogenesis[J]. *Cancer Sci*, 2022, 113(5): 1639-51. doi:10.1111/cas.15330.
- [17] Kejner A E, Burch M B, Sweeny L, et al. Bone morphogenetic protein 6 expression in oral cavity squamous cell cancer is associated with bone invasion[J]. *Laryngoscope*, 2013, 123(12): 3061-5. doi:10.1002/lary.24267.
- [18] Titidej A, Eshghyar N, Jolehar M. Prognostic new marker (bone morphogenetic protein 7) in squamous cell carcinoma[J]. *J Contemp Dent Pract*, 2018, 19(6): 675-9.
- [19] Martinez-Hackert E, Sundan A, Holien T. Receptor binding competition: a paradigm for regulating TGF- β family action[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2021, 57: 39-54. doi:10.1016/j.cytogfr.2020.09.003.
- [20] Yin J, Jung J E, Choi S I, et al. Inhibition of BMP signaling overcomes acquired resistance to cetuximab in oral squamous cell carcinomas[J]. *Cancer Lett*, 2018, 414: 181-9. doi:10.1016/j.canlet.2017.11.013.
- [21] Eichberger J, Weber F, Spanier G, et al. Loss of MMP-27 predicts mandibular bone invasion in oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancers*, 2022, 14(16): 4044. doi:10.3390/cancers14164044.
- [22] Kim M J, Kim K M, Kim J, et al. BMP-2 promotes oral squamous carcinoma cell invasion by inducing CCL5 release[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108170. doi:10.1371/journal.pone.0108170.
- [23] Kokorina N A, Lewis J S Jr, Zakharkin S O, et al. rhBMP-2 has adverse effects on human oral carcinoma cell lines *in vivo*[J]. *Laryngoscope*, 2012, 122(1): 95-102. doi:10.1002/lary.22345.
- [24] Kokorina N A, Zakharkin S O, Krebsbach P H, et al. Treatment effects of rhBMP-2 on invasiveness of oral carcinoma cell lines[J]. *Laryngoscope*, 2011, 121(9): 1876-80. doi:10.1002/lary.21914.
- [25] Chiba T, Ishisaki A, Kyakumoto S, et al. Transforming growth factor- β 1 suppresses bone morphogenetic protein-2-induced mesenchymal-epithelial transition in HSC-4 human oral squamous cell carcinoma cells via Smad1/5/9 pathway suppression[J]. *Oncol Rep*, 2017, 37(2): 713-20. doi:10.3892/or.2016.5338.
- [26] Yang W H, Lan H Y, Tai S K, et al. Repression of bone morphogenetic protein 4 by let-7i attenuates mesenchymal migration of head and neck cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 433(1): 24-30. doi:10.1016/j.bbrc.2013.02.076.
- [27] Yuen H F, McCrudden C M, Grills C, et al. Combinatorial use of bone morphogenetic protein 6, noggin and SOST significantly predicts cancer progression[J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(6): 1145-54. doi:10.1111/j.1349-7006.2012.02252.x.
- [28] Wang Q, Vattai A, Vilsmaier T, et al. Immunogenomic identification for predicting the prognosis of cervical cancer patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(5): 2442. doi:10.3390/ijms22052442.
- [29] Kang S M, Kim J, Kang S H, et al. Up-regulation of bone morphogenetic protein 7 by 2-hydroxycinnamaldehyde attenuates HNSCC cell invasion[J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(10): 5747-57. doi:10.21873/anticancer.12913.
- [30] Xu G, Tang S, Yang J, et al. BMP7 expression in esophageal squamous cell carcinoma and its potential role in modulating metastasis[J]. *Dig Dis Sci*, 2013, 58(7): 1871-9. doi:10.1007/s10620-013-2611-3.