

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.03.014

论著 · 临床

口腔鳞癌患者癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性及其临床价值

严梦, 吕永利, 刘进, 石佳佩, 易笑冉, 王丽丽, 王秋林



基金项目: 湖北省自然科学基金(2020HBA109)

作者单位: 430022 武汉 华中科技大学同济医学院附属协和医院口腔科(严梦、吕永利、刘进、石佳佩、易笑冉、王丽丽), 肿瘤中心(王丽丽)

通信作者: 王秋林, E-mail: 2544351772@qq.com

【摘要】 目的 研究口腔鳞癌(OSCC)患者癌组织 miR-34a、旁斑点组件 1(PSPC1)表达与临床病理特征的相关性及其临床价值。方法 选取 2020 年 1 月—2023 年 1 月华中科技大学同济医学院附属协和医院诊治的 OSCC 患者 101 例(OSCC 组)及口腔良性疾病患者 68 例(CON 组)为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 miR-34a、PSPC1 相对表达量;分析 OSCC 患者 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的价值;Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析 OSCC 患者预后不良的影响因素。结果 OSCC 组癌组织 miR-34a 表达低于癌旁组织及 CON 组, PSPC1 表达高于癌旁组织和 CON 组($F/P=401.394/<0.001, 215.425/<0.001$); $tTMB \geq 20$ mut/Mb、ctDNA 阳性、CTC 阳性、中低分化、TNM 分期 III~IV 期患者 miR-34a 表达低于 $tTMB < 20$ mut/Mb、ctDNA 阴性、CTC 阴性、高分化、TNM 分期 I~II 期患者($t/P=2.919/0.004, 3.881/<0.001, 5.937/<0.001, 4.223/<0.001, 8.371/<0.001$), PSPC1 表达高于 $tTMB < 20$ mut/Mb、ctDNA 阴性、CTC 阴性、高分化、TNM 分期 I~II 期患者($t/P=4.226/<0.001, 5.177/<0.001, 6.923/<0.001, 5.024/<0.001, 6.127/<0.001$); OSCC 组 miR-34a 表达与 $tTMB$ 、ctDNA、CTC、病理组织分级、TNM 分期呈负相关($r_s/P=-0.659/0.021, -0.617/0.035, -0.645/0.018, -0.629/0.007, -0.627/0.029$), PSPC1 表达与 $tTMB$ 、ctDNA、CTC、病理组织分级、TNM 分期呈正相关($r_s/P=0.605/0.011, 0.633/0.003, 0.645/0.031, 0.619/0.029, 0.644/0.025$); miR-34a 联合 PSPC1 预测 OSCC 患者预后不良的效能显著高于 miR-34a、PSPC1 各自单独预测($Z/P=7.012/<0.05, 6.848/<0.05$); $miR-34a \leq 0.79$ 、 $PSPC1 \geq 0.86$ 、 $tTMB \geq 20$ mut/Mb、ctDNA 阳性、CTC 阳性、病理组织分级中低分化、TNM 分期 III~IV 期为 OSCC 预后不良的危险因素 [HR (95%CI) = 4.162(1.322~7.002)、3.357(1.276~5.438)、2.517(1.089~3.945)、2.447(1.013~3.882)、2.748(1.127~4.370)、1.844(1.056~2.632)、2.106(1.101~3.112)]。 $miR-34a \leq 0.79$ 且 $PSPC1 \geq 0.86$ OSCC 患者中位生存期显著低于 $miR-34a > 0.79$ 或 $PSPC1 < 0.86$ 患者(Log Rank $\chi^2=9.421, P<0.001$)。结论 OSCC 患者癌组织 miR-34a、PSPC1 表达升高与病情、预后不良及总生存期显著相关,两者协同检测在 OSCC 中的临床应用价值更高。

【关键词】 口腔鳞状细胞癌; miR-34a; 旁斑点组件 1; 临床病理特征; 临床价值

【中图分类号】 R739.85

【文献标识码】 A

Correlation between miR-34a and PSPC1 expression in cancerous tissue and clinicopathological features of OSCC and its clinical value Yan Meng*, Lyu Yongli, Liu Jin, Shi Jiapei, Yi Xiaoran, Wang Lili, Wang Qiulin.* Department of Hand Surgery, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei, Wuhan 430022, China

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province (2020HBA109)

Corresponding author: Wang Qiulin, E-mail: 2544351772@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the correlation and clinical value of miR-34a and PSPC1 expression in cancerous tissues with clinicopathological features of oral squamous cell carcinoma (OSCC). **Methods** A total of 101 OSCC patients (OSCC group) and 68 patients with benign oral diseases (control group) treated at Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology from January 2020 to January 2023 were selected as the study subjects. The expression of miR-34a and PSPC1 was detected. Spearman rank correlation or Pearson correlation analysis was used to analyze their correlation with clinicopathological features. Receiver operating characteristic (ROC) curves and DeLong's meth-

od were used to analyze sensitivity, specificity, and AUC. Cox regression analysis was used to identify adverse prognostic risk factors. Kaplan–Meier curves were used for survival analysis. **Results** MiR-34a expression in OSCC tissue was lower than that in adjacent normal tissue and the control group, while PSPC1 expression was higher than that in adjacent normal tissue and the control group ($F/P = 401.394 / <0.001, 215.425 / <0.001$). Patients with tTMB ≥ 20 mut/Mb, ctDNA positive, CTC positive, moderately or poorly differentiated tumors, and TNM stage III–IV showed lower miR-34a expression than patients with tTMB < 20 mut/Mb, ctDNA negative, CTC negative, well-differentiated tumors, and TNM stage I–II ($t/P = 2.919 / 0.004, 3.881 / <0.001, 5.937 / <0.001, 4.223 / <0.001, 8.371 / <0.001$). PSPC1 expression was higher in patients with tTMB ≥ 20 mut/Mb, ctDNA positive, CTC positive, moderately or poorly differentiated tumors, and TNM stage III–IV ($t/P = 4.226 / <0.001, 5.177 / <0.001, 6.923 / <0.001, 5.024 / <0.001, 6.127 / <0.001$). In the OSCC group, miR-34a expression was negatively correlated with tTMB, ctDNA, CTCs, pathological grade, and TNM stage ($r_s/P = -0.659 / 0.021, -0.617 / 0.035, -0.645 / 0.018, -0.629 / 0.007, -0.627 / 0.029$). PSPC1 expression was positively correlated with tTMB, ctDNA, CTCs, pathological grade, and TNM stage ($r_s/P = 0.605 / 0.011, 0.633 / 0.003, 0.645 / 0.031, 0.619 / 0.029, 0.644 / 0.025$). The combination of miR-34a and PSPC1 was significantly more effective than either marker alone in predicting poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma ($Z/P = 7.012 / <0.05, 6.848 / <0.05$). MiR-34a ≤ 0.79 , PSPC1 ≥ 0.86 , tTMB ≥ 20 mut/Mb, ctDNA positive, CTC positive, moderately to poorly differentiated pathological grade, and TNM stage III–IV were risk factors for poor prognosis of oral squamous cell carcinoma [HR (95%CI) = 4.162 (1.322–7.002), 3.357 (1.276–5.438), 2.517 (1.089–3.945), 2.447 (1.013–3.882), 2.748 (1.127–4.370), 1.844 (1.056–2.632), 2.106 (1.101–3.112)]. OSCC patients with miR-34a ≤ 0.79 and PSPC1 ≥ 0.86 had a significantly lower median survival than those with miR-34a > 0.79 or PSPC1 < 0.86 (Log Rank $\chi^2 = 9.421, P < 0.001$). **Conclusion** The expression of miR-34a and PSPC1 in cancerous tissue is significantly associated with disease severity, poor prognosis, and overall survival in OSCC. Combined detection of both markers has greater clinical value in OSCC.

【Key words】 Oral squamous cell carcinoma; Micro RNA-34a; PSPC1; Clinicopathological characteristics; Clinical value

目前,口腔鳞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)患者经手术、放化疗后疗效常不理想,严重影响其生存质量,因此寻找新的治疗靶点对改善 OSCC 诊疗现状具有重要意义^[1]。基因检测在 OSCC 的诊疗方案制定、疗效评价及方案调整中具有重要临床价值,其敏感度与特异度均优于传统肿瘤标志物^[2]。研究表明,miR-34a 可调控肿瘤细胞恶性程度、免疫逃避、治疗耐受及肿瘤微环境,与头颈部鳞癌等恶性肿瘤预后不良及放化疗耐受密切相关^[3]。此外,miR-34a 可通过作用于多个基因靶标,抑制口腔鳞状细胞癌的增殖侵袭并影响抑癌基因表达^[4]。旁斑点组件 1 (paraspeckle component 1, PSPC1) 是近年来新发现的促癌基因,能够促进肿瘤细胞恶性生物学行为,但目前其功能及临床价值研究仍较少^[5-6]。本研究旨在探讨 miR-34a、PSPC1 在 OSCC 中的表达及其临床意义,以期改善 OSCC 诊疗现状提供客观依据,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2020 年 1 月—2023 年 1 月华中科技大学同济医学院附属协和医院诊治的 OSCC 患者 101 例(OSCC 组)及口腔良性疾病患者 68 例(CON 组)为研究对象。CON 组中口腔息肉 32 例,口腔黏膜良性溃疡 20 例,口腔良性囊肿 26 例。2 组临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见

表 1。本研究经华中科技大学同济医学院附属协和医院医学伦理委员会审查及批准(2020-001203),患者和/或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 OSCC 组与 CON 组临床资料比较

Tab.1 Basic information of patients in the OSCC group and CON group

项目	CON 组 (n=101)	OSCC 组 (n=68)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)] 男	70(69.31)	49(72.06)	0.148	0.701
女	31(30.69)	19(27.94)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	58.36 \pm 7.42	57.58 \pm 7.56	0.663	0.509
体质量指数($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	23.05 \pm 3.54	22.96 \pm 3.27	0.167	0.868
卡氏评分($\bar{x} \pm s$, 分)	91.29 \pm 4.57	92.01 \pm 4.83	0.982	0.328
病程($\bar{x} \pm s$, 月)	6.25 \pm 1.56	6.09 \pm 1.45	0.114	0.756
家族史[例(%)]	17(16.83)	10(14.71)	0.137	0.712
烟酒不良嗜好[例(%)]	60(59.41)	38(55.88)	0.207	0.649
槟榔摄入史[例(%)]	58(57.43)	37(54.41)	0.150	0.699
代谢性基础疾病[例(%)]	36(35.64)	22(32.35)	0.195	0.659

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①影像检查、病理组织学等明确为 OSCC; ②初次诊治患者,无相关治疗史(包括但不限于根治性手术、靶向治疗及放化疗等); ③具有明确的病理资料分期; ④卡氏评分 ≥ 70 分。(2) 排除标准: ①各种因素无法配合本研究及随访者; ②口腔继发良恶性肿瘤; ③合并神经精神疾

病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 miR-34a、PSPC1 表达检测: 提取 OSCC 组癌组织、癌旁组织及 CON 组口腔病变活检组织的总核糖核酸(RNA), 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测组织中 miR-34a、PSPC1 相对表达量。扩增循环条件设置为: 活化 50℃ 持续 2 min; 预浸泡 95℃ 持续 10 min; 变性 95℃ 持续 15 s, 退火 60℃ 持续 1 min; 融化曲线 95℃ 持续 15 s, 60℃ 持续 15 s, 95℃ 持续 15 s。引物序列见表 2。RNA 提取试剂盒购自武汉贝纳公司(批号 BN-019), 实时荧光定量聚合酶链反应试剂购自广州纳磁公司(批号 NMR175), 扩增仪器购自美国 ABI 公司(型号为 HT9700)。以 U6、β-actin 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta ct}$ 计算 miR-34a、PSPC1 相对表达量。

表 2 miR-34a、PSPC1 引物序列

Tab.2 miR-34a and PSPC1 primer sequences

基因	上游引物	下游引物
miR-34a	5'-ATACCGCTCGAGCCT-CCTGCATCCTTTCTTT-3'	5'-ATACCGCTCGAGCCT-GTGCCTTTTTCTTC-3'
PSPC1	5'-CTTGCCAGAGAAGCT-GATGCAG-3'	5'-CAAGAGCCTTCCATC-GAGATGC-3'
β-actin	5'-CATGTACGTTGCTAT-CCAGGC-3'	5'-CTCCTTAATGTCACG-CAGGAT-3'
U6	5'-GGGACGGAAGAGGGC-CTAT-3'	5'-AGCTCGTTTACTGAA-CCGTCAGATC-3'

1.3.2 tTMB、ctDNA、CTC 检测: 癌组织肿瘤突变负荷(tTMB) 检测参考文献[7]; 循环肿瘤 DNA(ctDNA) 检测参考文献[8]; 根据 ctDNA 检测结果定义为阴性或阳性; 循环肿瘤细胞(CTC) 检测参考文献[9]; 根据检测结果定义 CTC 为阴性或阳性。

1.3.3 预后随访: OSCC 组每半年随访 1 次, 进行颅脑增强 MR 检查。随访截止时间为 2025 年 6 月, 随访过程中 OSCC 患者出现 OSCC 复发转移及诱导产生的严重并发症(无法进食、恶性贫血、严重营养不良等) 定义为预后不良, 相反则为预后良好。

1.4 统计学方法 采用 Sigmaplot 12.5 统计软件进行数据处理及统计分析。计数资料以频数或构成比(%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用 *F* 检验; 分析 OSCC 患者 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性; 采用受试者工作特征(ROC) 曲线分析 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的价值; Kaplan-Meier 曲线和 Cox

回归分析 OSCC 患者预后不良的影响因素。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-34a、PSPC1 表达比较 OSCC 组癌组织 miR-34a 表达低于 CON 组和 OSCC 组癌旁组织; OSCC 组癌组织 PSPC1 表达高于 CON 组和 OSCC 组癌旁组织(*P* < 0.01), 见表 3。

表 3 CON 组与 OSCC 组癌组织、癌旁组织 miR-34a、PSPC1 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.3 Comparison of miR-34a and PSPC1 expression in CON group and cancer tissues and adjacent tissues of the OSCC group

组别	例数	miR-34a	PSPC1
CON 组	68	1.34±0.16	0.53±0.12
癌旁组织	101	1.36±0.18	0.52±0.11
癌组织	101	0.79±0.13	0.86±0.15
<i>F</i> 值		401.394	215.425
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 OSCC 组癌组织 miR-34a、PSPC1 表达在不同临床/病理特征中的差异比较 tTMB ≥ 20 mut/Mb、ctDNA 阳性、CTC 阳性、中低分化、TNM 分期 III ~ IV 期 OSCC 患者 miR-34a 表达低于 tTMB < 20 mut/Mb、ctDNA 阴性、CTC 阴性、高分化、TNM 分期 I ~ II 期患者, 而 PSPC1 表达高于 tTMB < 20 mut/Mb、ctDNA 阴性、CTC 阴性、高分化、TNM 分期 I ~ II 期患者(*P* < 0.01), 见表 4。

2.3 OSCC 组癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性 OSCC 组癌组织 miR-34a 表达与 tTMB、ctDNA、CTC、病理组织分级、TNM 分期呈负相关, PSPC1 表达与 tTMB、ctDNA、CTC、病理组织分级、TNM 分期呈正相关(*P* < 0.05), 见表 5。

表 5 OSCC 组癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与临床病理特征的相关性

Tab.5 Correlation between miR-34a and PSPC1 expression in cancer tissue and TMB, ctDNA, CTC, pathological grade, and TNM stage in OSCC

项目	miR-34a		PSPC1	
	<i>r_s</i>	<i>P</i> 值	<i>r_s</i>	<i>P</i> 值
tTMB	-0.659	0.021	0.605	0.011
ctDNA	-0.617	0.035	0.633	0.003
CTC	-0.645	0.018	0.645	0.031
病理组织分级	-0.629	0.007	0.619	0.029
TNM 分期	-0.627	0.029	0.644	0.025

表 4 OSCC 组癌组织 miR-34a、PSPC1 表达在不同临床/病理特征中的差异比较

Tab.4 Comparison of miR-34a and PSPC1 expression differences in oral squamous cell carcinoma across different clinicopathological features

项目	例数	miR-34a	t 值	P 值	PSPC1	t 值	P 值
性别							
男	70	0.77±0.11	1.160	0.249	0.88±0.14	1.015	0.313
女	31	0.80±0.14			0.85±0.13		
年龄							
≥60 岁	42	0.81±0.15	1.487	0.141	0.85±0.12	1.026	0.307
<60 岁	59	0.77±0.12			0.88±0.16		
tTMB							
<20 mut/Mb	60	0.82±0.15	2.919	0.004	0.81±0.12	4.226	<0.001
≥20 mut/Mb	41	0.74±0.11			0.92±0.14		
ctDNA							
阴性	68	0.84±0.16	3.881	<0.001	0.82±0.13	5.177	<0.001
阳性	33	0.72±0.11			0.93±0.16		
CTC							
阴性	71	0.82±0.14	5.937	<0.001	0.83±0.11	6.923	<0.001
阳性	30	0.71±0.09			0.94±0.12		
病理组织分级							
高分化	54	0.85±0.17	4.223	<0.001	0.79±0.12	5.024	<0.001
中低分化	47	0.71±0.12			0.93±0.15		
TNM 分期							
I ~ II 期	60	0.83±0.12	8.371	<0.001	0.81±0.14	6.127	<0.001
III ~ IV 期	41	0.72±0.08			0.93±0.16		

2.4 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的价值 绘制 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:miR-34a、PSPC1 表达单独及二者联合预测 OSCC 患者预后不良的 AUC 分别为 0.617、0.632、0.817,二者联合优于各自单独预测($Z/P = 7.012 / < 0.001$ 、 $6.848 / < 0.001$),见表 6、图 1。

表 6 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的价值

Tab.6 The value of miR-34a and PSPC1 detection in cancer tissue for predicting poor prognosis in OSCC

指标	截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
miR-34a	0.77	0.617	0.337~0.897	0.627	0.589	0.216
PSPC1	0.88	0.632	0.349~0.915	0.645	0.601	0.246
二者联合		0.817	0.665~0.968	0.839	0.851	0.690

2.5 多因素 Cox 回归分析 OSCC 患者预后不良的影响因素 以 OSCC 患者预后不良为因变量(赋值:是“1”;否为“0”),以表 4 中 $P < 0.05$ 项目为自变量,进行多因素 Cox 回归分析,结果显示:tTMB ≥ 20 mut/Mb、ctDNA 阳性、CTC 阳性、病理组织中低分化、TNM 分期 III ~ IV 期、miR-34a ≤ 0.79 、PSPC1 ≥ 0.86 为 OSCC 患者预后不良的独立危险因素($P < 0.01$),见表 7。

2.6 miR-34a、PSPC1 表达与 OSCC 患者生存期的关系 截至随访结束时,OSCC 组患者存活 73 例(72.28%)死亡 28 例(27.72%)。miR-34a ≤ 0.79 且 PSPC1 ≥ 0.86 的 OSCC 患者中位生存期为 31.78 个月,低于 miR-34a > 0.79 或 PSPC1 < 0.86 患者的 37.35 个月

(Log Rank $\chi^2 = 9.421$ $P < 0.001$)。

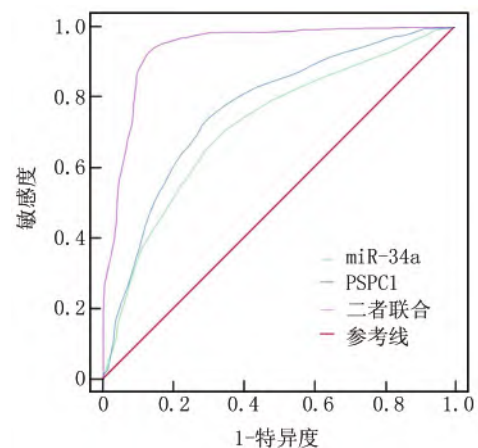


图 1 miR-34a、PSPC1 表达预测 OSCC 患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of miR-34a and PSPC1 in predicting poor prognosis in patients with oral squamous cell carcinoma

表 7 多因素 Cox 回归分析 OSCC 患者预后不良的影响因素

Tab.7 Cox multivariate analysis of risk factors for poor prognosis in patients with OSCC

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95%CI
tTMB ≥ 20 mut/Mb	0.923	0.084	15.321	<0.001	2.517	1.089~3.945
ctDNA 阳性	0.895	0.076	14.854	<0.001	2.447	1.013~3.882
CTC 阳性	1.011	0.098	13.096	<0.001	2.748	1.127~4.370
病理组织中低分化	0.612	0.071	12.158	<0.001	1.844	1.056~2.632
TNM 分期 III ~ IV 期	0.745	0.068	12.429	<0.001	2.106	1.101~3.112
miR-34a ≤ 0.79	1.426	0.115	17.089	<0.001	4.162	1.322~7.002
PSPC1 ≥ 0.86	1.211	0.109	16.177	<0.001	3.357	1.276~5.438

3 讨论

miRNA 为良恶性肿瘤靶向治疗中最具潜在应用价值的靶点,细胞实验及动物模型证实 miRNA 贯穿 OSCC 整个疾病始终,在 OSCC 诊疗全程中均可提供高敏精准证据^[10]。miR-34a 可通过靶向 P53 等基因诱导恶性肿瘤细胞凋亡并可逆转对多西他赛等化疗药物的耐受性^[11]。越来越多的文献报道 miR-34a 在恶性肿瘤靶免治疗、放化疗敏感性逆转及抗血管生成中具有重要作用^[12-13]。研究发现,miR-34a 可能与 OSCC 发病机制存在关联,敲减 NORAD 可靶向调控 miR-34a,从而抑制 OSCC 细胞增殖及侵袭,其机制可能与调控 MMP-2 表达有关^[4]。彭国栋等^[14]研究发现,靶向下调 LINC00667 后可通过调控 miR-34a 抑制 OSCC 细胞增殖并诱导其凋亡。Bahrami 等^[15]发现 OSCC 患者唾液 miR-34a 表达显著低于正常健康人,提示唾液 miR-34a 可用于 OSCC 的筛查。目前 miR-34a 在 OSCC 肿瘤组织中的表达尚无研究,本研究发现,癌组织中 miR-34a 低表达与 OSCC 病情、并发症及生存期等存在显著关联,证实 miR-34a 与 OSCC 发病机制相关,在其诊疗全程方案调整及评估中具有重要临床价值。

PSPC1 为潜在的促癌基因,目前对其基因调控网络、信号传导通路及其在肿瘤中的临床价值研究极少,目前的研究推测 PSPC1 可能在恶性肿瘤获得性耐药、肿瘤微环境调控等中发挥一定作用,PSPC1 高表达可能为预后不良的危险因素^[16]。Lemster 等^[17]检测发现前列腺癌组织中 PSPC1 表达增高,可显著降低其生存期并增高复发风险。Takeiwa 等^[18]研究发现,靶向抑制 PSPC1 表达后可抑制 OSCC 细胞的增殖,PSPC1 在 OSCC 中具有促癌基因功能。格日丽等^[5]证实 PSPC1 可通过介导 TGF- β 信号通路促进恶性肿瘤细胞的耐药性。目前 PSPC1 基因在 OSCC 发病机制中的作用尚无研究。本研究中,OSCC 癌组织 PSPC1 表达显著增高,表明 PSPC1 与 OSCC 发病机制密切相关,为其潜在的治疗靶点。

tTMB 为肿瘤基因组编码区内体细胞突变的数量,与检查点抑制剂等免疫治疗药物反应密切相关,可间接反映肿瘤产生新抗原的能力和程度并用于预测肿瘤的免疫治疗效果,研究发现 tTMB 可作为 OSCC 靶免治疗及肿瘤负荷评估的标志物^[19]。ctDNA 为 CTC 脱离原发灶进入血液循环系统后产生的代谢 DNA,ctDNA 及 CTC 的检测可为预测肿瘤转移复发提供高敏感证据^[20]。研究证实,OSCC 转移浸润及侵袭至远处器官与 CTC 直接相关,CTC 及 ctDNA 检测已成为 OSCC 治疗方案制定的新标志物^[21-22]。本研究首创性分析

OSCC 肿瘤组织 miR-34a、PSPC1 与 tTMB、ctDNA、CTC 的相关性,发现癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与 tTMB、ctDNA、CTC 存在紧密关联,提示 miR-34a、PSPC1 可能在 OSCC 复发转移评估、靶免治疗方案制定及调整方面具有一定临床价值。

当前临床上 OSCC 诊疗方案制定调整、病情预后评估主要依赖于磁共振等影像学检查及 cTNM 分期,存在适用性差、费用-效价比高等多个缺点而影响其临床应用,尤其不适用于靶向抑制剂及免疫治疗等新型治疗方法^[22-23]。随着检测技术的提高及新型治疗方法的出现,基于唾液、外周血及肿瘤组织等基因水平的体液检查在 OSCC 中展现更高的敏感度及特异度,显著提高检测的时效性并降低费用-效价比,将 OSCC 从传统基于影像学及病理分期的诊疗水平提高至基因靶向的精准医疗^[24]。研究证实多个基因协同检测可显著改善精准度及特异度,但两种基因协同检测具有最佳的费用-效价比而更适用于临床实际应用^[25]。本研究发现,miR-34a、PSPC1 协同检测在 OSCC 中的临床价值显著高于各自单独预测,表明两者协同更适用于 OSCC 的实际临床应用。

4 结论

综上所述,OSCC 癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与 tTMB、ctDNA、CTC、病理组织分级、TNM 分期、预后不良事件及生存期存在显著关联,在 OSCC 诊疗方案制定调整、靶免药物选择及疗效预后评估等中具有一定的临床价值,两者协同检测在 OSCC 中的临床应用价值更高,建议在实际临床应用中将 miR-34a 与 PSPC1 有机结合以达到降本增效的目的。值得注意的是,本研究为单中心研究且临床纳入病例较少,癌组织 miR-34a、PSPC1 表达与 OSCC 临床病理特征的关系及其临床价值有待于进一步开展大规模临床试验研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

严梦、王秋林:设计研究方案,数据收集,论文撰写及审核;吕永利、刘进、石佳佩:统计学分析,实施研究过程;易笑冉:论文撰写及修改;王丽丽:数据收集及分析

参考文献

- [1] 王锦航,彭士雄,赵建广,等.基于 TCGA 构建口腔鳞癌自噬相关基因风险预测模型及验证[J].疑难病杂志,2023,22(1):60-66. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.01.011.
- [2] Zhang X, Liu F, Fang Q, et al. E3 ligase HERC5-catalyzed UGDH isylation promotes SNAIL-mediated tumor metastasis and cisplatin resistance in oral squamous cell carcinoma [J]. Biol Direct, 2025, 20(1): 27-34. DOI: 10.1186/s13062-025-00622-1.
- [3] Wu X, Cheng YL, Matthen M, et al. Down-regulation of the tumor suppressor miR-34a contributes to head and neck cancer by up-regu-

- lating the MET oncogene and modulating tumor immune evasion[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 70-82. DOI: 10.1186/s13046-021-01865-2.
- [4] 陈赫, 崔怡, 靳琳玉, 等. LncRNA NORAD 靶向 miR-34a 对口腔鳞癌细胞 MMP-2 表达的机制研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2023, 39(8): 51-55. DOI: 10.3969/j.issn.1003-4634.2023.08.002.
- [5] 格日丽, 张江, 杨曦, 等. PSpC1 通过 TGF- β /Smad3 信号通路调控乳腺癌他莫昔芬耐药的机制研究[J]. *中国医药导报*, 2024, 21(29): 1-5. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.29.01.
- [6] Yeh H, Lang Y, Lee H, et al. PSpC1 bridges cancer stemness and malignancy in acute myeloid leukemia[J]. *Cell Stem Cell*, 2025, 32(3): 35-37. DOI: 10.1016/j.stem.2025.02.006.
- [7] Cui Y, Chen H, Xi R, et al. Whole-genome sequencing of 508 patients identifies key molecular features associated with poor prognosis in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Cell Res*, 2020, 30(10): 902-913. DOI: 10.1038/s41422-020-0333-6.
- [8] Azad TD, Chaudhuri AA, Fang P, et al. Circulating tumor DNA analysis for detection of minimal residual disease after chemoradiotherapy for localized esophageal cancer[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(3): 494-505.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.10.039.
- [9] Zhao Y, Han L, Zhang W, et al. Preoperative chemotherapy compared with postoperative adjuvant chemotherapy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus with the detection of circulating tumour cells randomized controlled trial [J]. *Int J Surg*, 2024, 73(5): 1-8. DOI: 10.1016/j.ijso.2019.11.005.
- [10] De carvalho kimura T, Scarini JF, Goncalves MWA, et al. Interplay between miRNA expression and glucose metabolism in oral squamous cell carcinoma [J]. *Arch Oral Biol*, 2025, 171(2): 62-70. DOI: 10.1016/j.archoralbio.2024.106162.
- [11] Mortezaagholi B, Nasiri K, Movahed E, et al. MiR-34 by targeting p53 induces apoptosis and DNA damage in paclitaxel-resistant human oral squamous carcinoma cells [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2023, 102(2): 285-291. DOI: 10.1111/cbdd.14240.
- [12] Long K, Kui X, Zeng Q, et al. Cancer cell-derived exosomal miR-34a inhibits the malignant progression of pancreatic adenocarcinoma cells by restraining the M2 polarization of macrophages [J]. *Eur J Histochem*, 2025, 69(2): 53-65. DOI: 10.4081/ejh.2025.4176.
- [13] Iyer SG, Sohal IS, Kasinski AL. Redesigning miR-34a: Structural and chemical advances in the therapeutic development of an miRNA anti-cancer agent [J]. *Biochem Soc Trans*, 2025(4): 15-23. DOI: 10.1042/BST20253010.
- [14] 彭国栋, 裴磊. 下调 LINC00667 靶向调控 miR-34a 抑制口腔鳞癌 CAL-27 细胞增殖并诱导细胞凋亡的体外研究[J]. *实用口腔医学杂志*, 2021, 37(4): 6-10. DOI: 10.3969/j.issn.1001-3733.2021.04.004.
- [15] Bahrami N, Pirrafi M, Azadi F, et al. Biomarkers for oral squamous cell carcinoma (miR-24, miR-200, and miR-34): Screening and detection microRNA [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2024, 25(7): 65-69. DOI: 10.31557/APJCP.2024.25.7.2265.
- [16] 杨松, 张静雅, 候悦, 等. miR-101-3p 联合 PSpC1 检测在乳腺癌病情及预后评估中的临床价值[J]. *疑难病杂志*, 2025, 24(8): 967-972. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.08.014.
- [17] Lemster A, Weingart A, Bottner J, et al. Elevated PSpC1 and KDM5C expression indicates poor prognosis in prostate cancer [J]. *Hum Pathol*, 2023, 138(9): 1-11. DOI: 10.1016/j.humphath.2023.05.007.
- [18] Takeiwa T, Ikeda K, Suzuki T, et al. PSpC1 is a potential prognostic marker for hormone-dependent breast cancer patients and modulates RNA processing of ESR1 and SCFD2 [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9495. DOI: 10.1038/s41598-022-13601-7.
- [19] Li M, Wei Y, Huang W, et al. Identifying prognostic biomarkers in oral squamous cell carcinoma: an integrated single-cell and bulk RNA sequencing study on mitophagy-related genes [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 19992. DOI: 10.1038/s41598-024-70498-0.
- [20] Gupta S, Singh B, Abhishek R, et al. The emerging role of liquid biopsy in oral squamous cell carcinoma detection: advantages and challenges [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2024, 24(4): 311-331. DOI: 10.1080/14737159.2024.2340997.
- [21] Ravindran S, Ranganathan S, Karthikeyan R, et al. The role of molecular biomarkers in the diagnosis, prognosis, and treatment stratification of oral squamous cell carcinoma: A comprehensive review [J]. *J Liq Biopsy*, 2025, 7(1): 100285. DOI: 10.1016/j.jlb.2025.100285.
- [22] Mohammad S, Ullah I, Ali A, et al. Comparison of level of circulating tumor DNA between oral squamous cell carcinoma and healthy controls: a case control study [J]. *BMC Oral Health*, 2025, 25(1): 1101. DOI: 10.1186/s12903-025-06403-6.
- [23] Chen Z, Chen L, Li S, et al. Integrated analysis of oral rinse-derived and plasma circulating tumour DNA for mutation profiling and outcome prediction with oral squamous cell carcinoma [J]. *NPJ Precis Oncol*, 2025, 9(1): 183-189. DOI: 10.1038/s41698-025-00976-9.
- [24] Kinane DF, Gabert J, Xynopoulos G, et al. Strategic approaches in oral squamous cell carcinoma diagnostics using liquid biopsy [J]. *Periodontol*, 2024, 96(1): 316-328. DOI: 10.1111/prd.12567.
- [25] Yang F, Niu X, Zhou M, et al. Development and validation of a novel disulfidptosis-related lncRNAs signature in patients with HPV-negative oral squamous cell carcinoma [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 14436. DOI: 10.1038/s41598-024-65194-y.

(收稿日期: 2025-08-31)