

微小核糖核酸-21在口腔鳞状细胞癌中作为生物学标志物的研究进展

胡伟涛^{1,2,3} 李星瀚^{1,2} 刘琦⁴ 孟贺^{1,2} 马琳^{1,2} 邓永强^{1,2}

¹深圳大学总医院口腔科,深圳 518055; ²深圳大学口腔医学研究所,深圳 518055;

³杭州师范大学口腔医学院,杭州 311121; ⁴深圳湾实验室医学生物工程研究所,深圳 518132

通信作者:邓永强,Email:deng.yq@szu.edu.cn

【摘要】 口腔鳞状细胞癌(OSCC)是头颈部最常见的恶性肿瘤之一。目前,针对该类肿瘤的诊断与治疗效果仍不理想。已有研究表明,微小核糖核酸(miRNA)在多种恶性肿瘤中存在异常表达,其中关于miR-21的研究近年来取得了若干重要进展。值得注意的是,miR-21在OSCC的发生、发展过程中发挥重要影响,其异常表达可作为患者早期诊断和预后评估的重要判断依据。本文就miR-21影响OSCC生物学特征的研究进展作综述,提示miR-21具有作为OSCC患者诊断及预后评判指标的潜质。

【关键词】 癌,鳞状细胞; 微RNA; 生物学标志物

基金项目:国家自然科学基金(82073007);深圳市高校稳定支持计划面上项目(20200812112320001)

引用著录格式:胡伟涛,李星瀚,刘琦,等.微小核糖核酸-21在口腔鳞状细胞癌中作为生物学标志物的研究进展[JOL].中华口腔医学研究杂志(电子版),2022,16(5):328-332.

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.05.011

Research progress of microRNA - 21 as the biomarker in oral squamous cell carcinoma

Hu Weitao^{1,2,3}, Li Xinghan^{1,2}, Liu Qi⁴, Meng He^{1,2}, Ma Lin^{1,2}, Deng Yongqiang^{1,2}

¹Department of Stomatology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China;

²Institute of Stomatological Research, Shenzhen University, Shenzhen 518055, China; ³School of Stomatology, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China; ⁴Institute of Biomedical Engineering, Shenzhen Bay Laboratory, Shenzhen 518132, China

Corresponding author: Deng Yongqiang, Email: deng.yq@szu.edu.cn

【Abstract】 Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is one of the most common malignant tumors in the head and neck regions. The diagnosis and treatment for OSCC are still unsatisfactory. It has been shown that microRNAs are abnormally expressed in many malignant tumors, including OSCC. Abundant evidence suggests that microRNA - 21 (miR-

21) plays an important role in the development of OSCC, and its abnormal expression can act as an important basis for early diagnosis and prognosis assessment of patients. This paper reviews the research progress of miR - 21 functions in OSCC, which demonstrates that miR - 21 may be used as a diagnostic and prognostic biomarker for OSCC patients and worth further efforts for clinical translations.

【Key words】 Carcinoma, squamous cell; miRNAs; Biomarkers

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82073007); The Science Technology and Innovation Committee of Shenzhen Municipality (20200812112320001)

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-1366.2022.05.011

口腔癌是头颈部最常见的恶性肿瘤之一。根据世界卫生组织国际癌症研究中心的统计数据,2020年新发口腔癌病例有377 713例,相关死亡177 757例,其中超过90%的口腔癌是口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)^[1-3]。尽管,外科手术辅以放疗、化疗的临床应用日趋成熟,同时相继出现了生物靶向疗法、基因疗法和光动力疗法等新兴技术,但患者总体五年生存率仍为41%~60%^[4-6]。OSCC的预后差与肿瘤的浸润、转移及复发等相关^[7-8]。超过60%的患者在确诊时已是晚期(Ⅲ和Ⅳ期),而在早期(Ⅰ和Ⅱ期)得到及时诊断和治疗的患者五年生存率可达70%~90%^[9]。因此,亟须一种敏感度高且易于推广的方法,以做到早发现、早诊断和早治疗,来提高口腔癌患者的远期生存率。

微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是一组由约20个核苷酸组成的非编码单链RNA分子^[10]。在细胞核内,miRNA基因经过RNA聚合酶Ⅱ(RNA polymerase Ⅱ)转录为含有70个核苷酸的茎环结构的初级miRNA(primary miRNA, pri-miRNA),并由核糖核酸酶Drosha剪切为呈茎环结构的前体miRNA(precursor miRNA, pre-miRNA),经Exportin-5转运到细胞质,被Dicer酶进一步剪切,与Argonaute 2(AGO2)结合后,其中一条姐妹单链解旋分离,进而形成成熟的RNA引导的沉默复合体(RNA-induced silencing complex, RISC)通过碱基互补配对,使目标mRNA降解或抑制其翻译功能^[11](图1)。

miRNA 能够调控人体内 20% ~ 30% 的 mRNA, 进而在细胞分化、胚胎发育、代谢和凋亡等生物学功能方面发挥作用^[12-13]。同时, 因为超过 50% 调控 miRNA 表达的基因在染色体脆弱的部位, 容易发生删除和重组, 所以 miRNA 在多种肿瘤中失调^[14]。

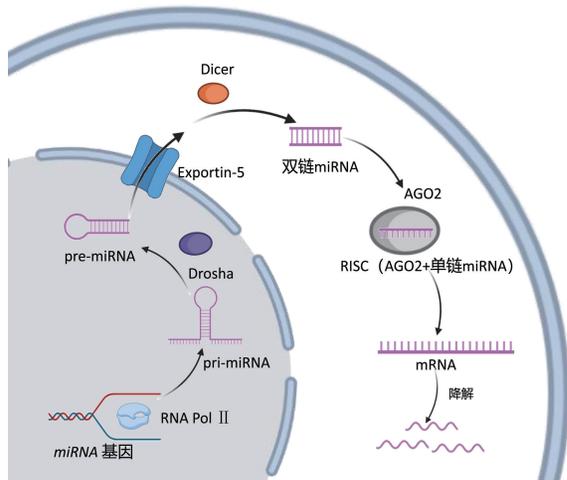


图1 微小核糖核酸(miRNA)产生及作用机制图 RNA Pol II:RNA 聚合酶 II; pri-miRNA: 初级 miRNA; Drosha: 核糖核酸酶; pre-miRNA: 前体 miRNA; Exportin-5: 输出蛋白-5; Dicer: 核糖核酸内切酶; AGO2: 参与构成 RNA 引导的沉默复合体的蛋白; RISC: RNA 引导的沉默复合体; mRNA: 信使 RNA。

miR-21 是在人类组织和细胞中较早发现且广泛存在的 miRNA 之一, 其基因位于 17 号染色体短臂 2 区 3 带, 序列为 5'-TAGCTTATCAGACTGATGTTGA-3', 其不仅多在实体肿瘤中高表达, 还在癌症的发生、浸润、转移中发挥重要作用, 因而具有成为癌症临床检测生物标志物或癌症治疗靶点的可能性^[15-18]。高表达的 miR-21 多为细胞病理性生长和细胞应激所共有的特征^[19]。miR-21 前体能产生两种成熟的 miRNA, 即 miR-21-5p 和 miR-21-3p, 而两种 miR-21 的高表达都与肿瘤的转移相关, 其中 miR-21-5p 还与肿瘤生长及耐药性有关^[20]。本文聚焦于 miR-21 作为生物学标志物在 OSCC 发生、发展的研究进展作综述。以“oral squamous cell carcinoma, microRNA-21 (miR-21)、biomarker”为关键词, 在“PubMed”数据库上检索文献后, 筛选出 miR-21 与 OSCC 发生、发展及临床病理特征相关的文献进行归纳总结(表 1)。

表 1 微小核糖核酸-21 对肿瘤调节作用的相关文献总结

调节作用	相关通路	参考文献
降低肿瘤免疫抑制	JAK3/STAT1	[23]
调节肿瘤炎症因子	PEG ₂	[24]
促进肿瘤细胞 EMT	STAT3	[26]
促进肿瘤侵袭转移	GAS5	[27]
加强肿瘤缺氧后的侵袭转移能力	HIF	[29-30]

注: EMT 为上皮-间充质转化; JAK3/STAT1 为 Janus 激酶 3 和信号转导转录激活因子 1; PEG₂ 前列腺素 E₂; STAT3 为信号转导转录激活因子 3; GAS5 为生长抑制特异性基因 5; HIF 为缺氧诱导因子。

一、miR-21 调节口腔鳞状细胞癌发生、发展机制的研究

1. miR-21 对肿瘤炎症性微环境的调节: 炎症与肿瘤细胞的持续增殖、浸润、转移等多种生物学特征相关^[21]。肿瘤微环境中存在大量的炎症因子, 而且至少 20% 的肿瘤的发生与感染和慢性炎症相关^[22]。有研究显示, miR-21 可以抑制 Janus 激酶 3 (Janus kinase 3, JAK3) 和信号转导转录激活因子 1 (signal transducer and activator of transcription 1, STAT1) 的表达, 从而减弱 γ -干扰素 (interferon- γ , IFN- γ) 介导的 STAT1 通路活性, 导致 M1 型巨噬细胞减少, 免疫抑制作用降低, 肿瘤体积增大^[23]。在头颈部鳞癌细胞系中, 通过转染使 miR-21 含量升高会抑制 15-羟基前列腺素脱氢酶 (15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase, 15-PGDH) 的蛋白表达量, 从而增强前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂) 促肿瘤形成的作用, 而 PGE₂ 的表达被抑制时, miR-21 的表达亦会降低^[24]。

2. miR-21 对肿瘤细胞上皮-间充质转化的调节: 上皮-间充质转化 (epithelial mesenchymal transition, EMT) 是一种细胞失去上皮特征而获得间充质特征的生物学过程, 与肿瘤发生、癌细胞转移及治疗耐药性等多种肿瘤特性有关^[25]。有研究证实, 在头颈部鳞癌细胞系中, 当 miR-21-5p 含量增加时, 磷酸化的信号转导转录激活因子 3 (phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3, p-STAT3) 蛋白表达量增加, 进而促进头颈部鳞癌细胞发生 EMT^[26]。Zeng 等^[27]也发现, 在 OSCC 细胞系中敲低生长抑制特异性基因 5 (growth arrest-specific transcripts 5, GAS5) 的表达可促进 miR-21 的表达从而促进肿瘤的增殖、转移、侵袭及 EMT。

3. miR-21 对肿瘤缺氧的调节: 缺氧 (hypoxia) 是实体肿瘤内的常见情况, 其能够通过缺氧诱导因子 (hypoxia-inducible factor, HIF) 激活相关基因增加肿瘤糖酵解和血管生成以促进肿瘤的侵袭和转移^[28]。有研究收集经缺氧预处理过的间充质干细胞产生外泌体来处理非小细胞肺癌细胞后发现细胞的增殖、侵袭等能力增强, 而当应用 miR-21-5p 抑制剂后, 其增强作用得到减弱^[29]。国内有研究团队聚焦 miR-21 于缺氧状态下对肿瘤细胞转移能力的影响, 发现 Cal-27 和 SCC-9 两种细胞系中 miR-21 的高表达, 通过外泌体转运, 作用于非缺氧肿瘤细胞使其转变成具有转移潜能的肿瘤细胞, 向荷瘤鼠肿瘤中注射富含 miR-21 的溶液, 发现肿瘤体积显著增大, 同时在分析 miR-21 水平与临床病理学特征的关系时, 亦发现 miR-21 含量与肿瘤大小及是否发生淋巴结转移之间具有统计学意义^[30]。

二、在临床样本中 miR-21 作为生物学标志物的研究

1. 血液样本中 miR-21 与 OSCC 的相关研究: 血液检验是医疗检验的重要组成部分。与健康个体相比, OSCC 患者静脉血血清及血浆中 miR-21 含量显著升高^[16,31]。Singh 等^[32]对比发现, OSCC 患者血清中 miR-21 的表达量显著高于口腔黏膜下纤维化患者, 同时 miR-21 的表达量与 TNM 分期呈正相关。Ishinaga 等^[33]进一步研究表明, miR-21 高表达的患者无瘤生存率较低, 而无肿瘤复发患者在术后 2 ~ 6 个月血液中 miR-21 的含量显著降低, 提示当患者术后 miR-21 含量未降

低时,肿瘤复发风险较高。

Ren等^[17]以miR-21作为生物标志物来筛查OSCC患者与健康人时,受试者工作特征曲线下面积(the area under the curve, AUC)为0.788,诊断敏感性为62.1%,特异性为90.6%,而当miR-21与人第10号染色体缺失的磷酸酶(phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)搭配时, AUC为0.774,诊断敏感性为84.5%,特异性为62.5%,表现出更高的灵敏度,漏诊的患者更少,在初筛时具有更高的价值。提示,可以根据实际需要调整检测生物学标志物组合,以获得更有价值的结果。

2. 唾液样本中miR-21与OSCC的相关研究:在口腔疾病、系统性疾病和药物治疗领域,唾液被作为一种具有革命性的液体活检样本,它不仅被认为是血液的产物,也被喻为人体的镜子^[34]。对于OSCC而言,唾液直接与病变组织接触,其中所包含的miRNA、DNA和蛋白等,都对疾病检测和诊断具有重要作用^[35]。

顾小军等^[36]利用聚合酶链反应(PCR)技术研究发现,OSCC患者唾液中的miR-21表达量较健康者显著增高,同时miR-21在唾液中的表达量与OSCC细胞分化程度及淋巴结转移状态显著相关。Zahran等^[37]通过对比健康者、口腔潜在恶性病变伴不典型增生及伴典型增生、OSCC患者和口腔复发性溃疡者唾液发现,正常对照与疾病对照组(口腔复发性溃疡者)miR-21表达量几乎无明显不同,但与其他组别对比表达差异有统计学意义。Mehdipour等^[38]发现,miR-21在口腔扁平苔藓患者、口腔扁平苔藓伴不典型增生患者及OSCC患者唾液样本中表达量均高于健康人,且存在升高趋势。在Uma Maheswari等^[39]与健康人与36例口腔癌前病变患者的唾液中对比miR-21表达量时, AUC为0.820,敏感性为69%,特异性为66%,又依据病理检查结果将口腔癌前病变分为无不典型增生、轻度不典型增生、中度不典型增生和高度不典型增生,结果表明miR-21表达量仅与高度不典型性增生显著相关,且相比对照组增加了3.6倍。这些研究结果表明,miR-21在处于不典型增生时可能已经开始发挥一定的肿瘤促进作用。Yap等^[40]则通过提取石蜡切片及冰冻的OSCC样本中的miRNA,结合肿瘤基因组计划数据库(the Cancer Genome Atlas Database),在唾液样本中的初步测试后,将miR-21等4个miRNA为生物标志物建立分类树算法以筛选OSCC患者与健康人,15份OSCC样本都被归为高风险者。其研究也提示了肿瘤蜡片、新鲜冷冻组织及唾液样本中失调的miRNA具有一致性。Yap等^[41]又对190份唾液样本进行评估,高风险者诊断为OSCC患者的敏感性为86.8%,特异性为81.5%。

3. 组织样本中miR-21与OSCC的相关研究:活组织检查是肿瘤诊断中必不可少的一环。在口腔舌鳞癌(tongue squamous cell carcinoma, TSCC)组织中miR-21-5p的表达量相对于癌旁组织显著高表达^[42]。有研究提取了26份OSCC和11份口腔黏膜组织石蜡切片中的RNA后,利用PCR技术检测其表达量,发现OSCC组织中miR-21-5p显著高表达,并在甄别肿瘤组织与正常黏膜组织具有较高准确性(AUC为

0.972, 95% CI: 0.91 ~ 1.00)^[14]。但有研究表明,在提取距离癌组织1 cm的癌旁组织其中的miR-21表达量与癌组织无差异统计学意义^[43]。Manikandan等^[44]发现,miR-21在64%的患者中高表达,但与年龄、烟酒嗜好和临床分期等临床病理特征无显著关联。在Li等^[45]发现晚期的TSCC样本中的miR-21的表达量较早期TSCC患者明显增高,且高表达的患者五年生存率明显低于低表达者。Rajan等^[46]研究也表明,高表达的miR-21等5种miRNA与OSCC患者预后不佳具有一定关联。但有研究表明,miR-21高表达可提示预后较差,而在诊断及预测远期生存率方面都未取得理想结果^[47]。有研究则通过PCR技术分析miR-21等4种miRNA能提示是否存在淋巴结转移(AUC为0.88)^[48]。Chen等^[49]提取并分析TSCC患者石蜡切片中的RNA,采用miR-21等3种miRNA建立分类树算法,在甄选TSCC患者时展现了良好的分类效果(敏感性为100%,特异性为86.7%)。这与Yap等^[40]的研究类似,也提示可通过不同的技术方法来获取信息,以提高信息的稳定和准确性。

Hedbäck等^[15]则通过原位杂交技术研究了OSCC原发灶,确认miR-21主要分布于肿瘤基质成纤维细胞和肿瘤相关的血管中,通过长期随访发现miR-21的高表达与患者五年生存率显著相关,这些结果表明,miR-21可作为肿瘤范围及生存率预测标志物的可行性。Yu等^[50]运用相同方法发现miR-21高表达患者远期生存率明显降低,miR-21/PTEN的表达与神经浸润的发生具有一定相关性。Wan等^[51]对95例OSCC患者病变组织及16份相邻正常组织比对发现,miR-21-5p在病变组织中明显增高,且晚期(Ⅲ和Ⅳ期)含量明显高于早期(Ⅰ和Ⅱ期),存在淋巴结转移的患者miR-21-5p含量也显著高于未出现淋巴结转移的患者,并通过随访发现miR-21-5p的高表达与患者预后差相关。

三、总结与展望

OSCC的早期诊断和早期治疗对患者的预后是极具临床意义的。传统的临床诊断大多依靠组织活检,但其作为一种侵入性手术,存在时间和空间上的限制^[52]。而研究报道,口腔癌患者第一次就诊多为出现最初症状后2~5个月,这对疾病的诊治是不利的^[53]。随着对miR-21与OSCC生物学机制的进一步研究,其中所包含的分子机制也将得到更透彻的阐释,miR-21或可成为OSCC重要的分子标志物用于早期诊断或预后评估。虽然在临床样本中,对miR-21的检测手段仍处于研究阶段,但其作为一种辅助检查应用于诊断、监测及预后评估所展现的前景是广阔的。也可以利用样本采集的简便性,对易感人群进行初筛,当发现存在高风险患者时,再进行个性化诊治,同时可根据检测结果所提示的预后情况,及时采取相应治疗手段。这对于实现个体化精准治疗,提高OSCC的诊疗水平有着巨大的推进作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Cristaldi M, Mauceri R, Di Fede O, et al. Salivary biomarkers

- for oral squamous cell carcinoma diagnosis and follow - up: Current status and perspectives [J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1476. DOI: 10.3389/fphys.2019.01476.
- [2] Panarese I, Aquino G, Ronchi A, et al. Oral and Oropharyngeal squamous cell carcinoma: Prognostic and predictive parameters in the etiopathogenetic route [J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2019, 19(2): 105-119. DOI: 10.1080/14737140.2019.1561288.
- [3] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [4] 陈新, 徐文华, 周健, 等. 口腔鳞状细胞癌现状[J]. *口腔医学*, 2017, 37(5): 462-465. DOI: 10.13591/j.cnki.kqyx.2017.05.018.
- [5] Bloebaum M, Poort L, Böckmann R, et al. Survival after curative surgical treatment for primary oral squamous cell carcinoma [J]. *J Craniomaxillofac Surg*, 2014, 42(8): 1572-1576. DOI: 10.1016/j.jcms.2014.01.046.
- [6] Nandini DB, Rao RS, Hosmani J, et al. Novel therapies in the management of oral cancer: An update [J]. *Dis Mon*, 2020, 66(12): 101036. DOI: 10.1016/j.disamonth.2020.101036.
- [7] Bayle RM, Venugopal R, Konda P, et al. Molecular classification of oral squamous cell carcinoma [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(9): ZE18-ZE21. DOI: 10.7860/JCDR/2016/19967.8565.
- [8] Wang B, Zhang S, Yue K, et al. The recurrence and survival of oral squamous cell carcinoma: A report of 275 cases [J]. *Chin J Cancer*, 2013, 32(11): 614-618. DOI: 10.5732/cjc.012.10219.
- [9] Chow LQM. Head and neck cancer [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(1): 60-72. DOI: 10.1056/NEJMr1715715.
- [10] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297. DOI: 10.1016/s0092-8674(04)00045-5
- [11] Saliminejad K, Khorram Khorshid HR, Soleymani Fard S, et al. An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(5): 5451-5465. DOI: 10.1002/jcp.27486.
- [12] Ha M, Kim VN. Regulation of microRNA biogenesis [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(8): 509-524. DOI: 10.1038/nrm3838.
- [13] Perera RJ, Ray A. MicroRNAs in the search for understanding human diseases [J]. *BioDrugs*, 2007, 21(2): 97-104. DOI: 10.2165/00063030-200721020-00004.
- [14] Menderico Junior GM, Thérèse TR, Pasini FS, et al. MicroRNA-mediated extracellular matrix remodeling in squamous cell carcinoma of the oral cavity [J]. *Head Neck*, 2021, 43(8): 2364-2376. DOI: 10.1002/hed.26686.
- [15] Hedbäck N, Jensen DH, Specht L, et al. MiR-21 expression in the tumor stroma of oral squamous cell carcinoma: An independent biomarker of disease free survival [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e95193. DOI: 10.1371/journal.pone.0095193.
- [16] Mahmood N, Hanif M, Ahmed A, et al. Circulating miR-21 as a prognostic and predictive biomarker in oral squamous cell carcinoma [J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(5): 1408-1412. DOI: 10.12669/pjms.35.5.331.
- [17] Ren W, Qiang C, Gao L, et al. Circulating microRNA-21(MiR-21) and phosphatase and tensin homolog (PTEN) are promising novel biomarkers for detection of oral squamous cell carcinoma [J]. *Biomarkers*, 2014, 19(7): 590-596. DOI: 10.3109/1354750X.2014.955059.
- [18] 吴淋蓉, 郝文娟, 刘伟红, 等. miR-21 在头颈肿瘤中的研究进展 [J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40(8): 1438-1444. DOI: 10.11844/cjcb.2018.08.0060.
- [19] Feng YH, Tsao CJ. Emerging role of microRNA - 21 in cancer [J]. *Biomed Rep*, 2016, 5(4): 395-402. DOI: 10.3892/br.2016.747.
- [20] Tseng HH, Tseng YK, You JJ, et al. Next-generation sequencing for microRNA profiling: microRNA-21-3p promotes oral cancer metastasis [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(3): 1059-1066. DOI: 10.21873/anticancer.11417.
- [21] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation [J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013.
- [22] Grivennikov SI, Karin M. Inflammatory cytokines in cancer: Tumour necrosis factor and interleukin 6 take the stage [J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70 Suppl 1: i104-i108. DOI: 10.1136/ard.2010.140145.
- [23] Xi J, Huang Q, Wang L, et al. miR-21 depletion in macrophages promotes tumoricidal polarization and enhances PD-1 immunotherapy [J]. *Oncogene*, 2018, 37(23): 3151-3165. DOI: 10.1038/s41388-018-0178-3.
- [24] He Q, Chen Z, Dong Q, et al. MicroRNA-21 regulates prostaglandin E2 signaling pathway by targeting 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in tongue squamous cell carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1): 685. DOI: 10.1186/s12885-016-2716-0.
- [25] Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis [J]. *Trends Cell Biol*, 2019, 29(3): 212-226. DOI: 10.1016/j.tcb.2018.12.001.
- [26] Ma C, Shi T, Qu Z, et al. CircRNA_ACAP2 suppresses EMT in head and neck squamous cell carcinoma by targeting the miR-21-5p/STAT3 signaling axis [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 583682. DOI: 10.3389/fonc.2020.583682.
- [27] Zeng B, Li Y, Jiang F, et al. LncRNA GAS5 suppresses proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma by regulating the miR-21/PTEN axis [J]. *Exp Cell Res*, 2019, 374(2): 365-373. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.12.014.
- [28] Lu X, Kang Y. Hypoxia and hypoxia-inducible factors: Master regulators of metastasis [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(24): 5928-5935. DOI: 10.1016/j.trecan.2016.10.016.
- [29] Ren W, Hou J, Yang C, et al. Extracellular vesicles secreted by hypoxia pre-challenged mesenchymal stem cells promote non-small cell lung cancer cell growth and mobility as well as macrophage M2 polarization via miR-21-5p delivery [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 62. DOI: 10.1186/s13046-019-

- 1027-0.
- [30] Li L, Li C, Wang S, et al. Exosomes derived from hypoxic oral squamous cell carcinoma cells deliver miR-21 to normoxic cells to elicit a prometastatic phenotype [J]. *Cancer Res*, 2016, 76(7):1770-1780. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-1625.
- [31] Karimi A, Bahrami N, Sayedyahosseini A, et al. Evaluation of circulating serum 3 types of microRNA as biomarkers of oral squamous cell carcinoma; A pilot study [J]. *J Oral Pathol Med*, 2020, 49(1):43-48. DOI:10.1111/jop.12959.
- [32] Singh P, Srivastava AN, Sharma R, et al. Circulating microRNA-21 expression as a novel serum biomarker for oral sub-mucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(4):1053-1057. DOI:10.22034/APJCP.2018.19.4.1053.
- [33] Ishinaga H, He F, Hou B, et al. A longitudinal study on circulating miR-21 as a therapeutic effect marker in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Carcinogenesis*, 2019;bgz075. DOI:10.1093/carcin/bgz075.
- [34] Rapado-González Ó, López-López R, López-Cedrún JL, et al. Cell-Free microRNAs as potential oral cancer biomarkers: From diagnosis to therapy [J]. *Cells*, 2019, 8(12):1653. DOI:10.3390/cells8121653.
- [35] Al Rawi N, Elmabrouk N, Abu Kou R, et al. The role of differentially expressed salivary microRNA in oral squamous cell carcinoma. A systematic review [J]. *Arch Oral Biol*, 2021, 125:105108. DOI:10.1016/j.archoralbio.2021.105108.
- [36] 顾小军,王腾勇,刘新庆,等. miRNA-21在口腔鳞癌患者唾液中的表达及意义[J]. *口腔颌面外科杂志*, 2016, 26(5):323-327. DOI:10.3969/j.issn.1005-4979.2016.05.004.
- [37] Zahran F, Ghalwash D, Shaker O, et al. Salivary microRNAs in oral cancer [J]. *Oral Dis*, 2015, 21(6):739-747. DOI:10.1111/odi.12340.
- [38] Mehdipour M, Shahidi M, Manifar S, et al. Diagnostic and prognostic relevance of salivary microRNA-21, -125a, -31 and -200a levels in patients with oral lichen planus: A short report [J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2018, 41(3):329-334. DOI:10.1007/s13402-018-0372-x.
- [39] Uma Maheswari TN, Nivedhitha MS, Ramani P. Expression profile of salivary micro RNA - 21 and 31 in oral potentially malignant disorders [J]. *Braz Oral Res*, 2020, 34:e002. DOI:10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0002.
- [40] Yap T, Koo K, Cheng L, et al. Predicting the presence of oral squamous cell carcinoma using commonly dysregulated microrna in oral swirls [J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2018, 11(8):491-502. DOI:10.1158/1940-6207.CAPR-17-0409.
- [41] Yap T, Seers C, Koo K, et al. Non-invasive screening of a microRNA-based dysregulation signature in oral cancer and oral potentially malignant disorders [J]. *Oral Oncol*, 2019, 96:113-120. DOI:10.1016/j.oraloncology.2019.07.013.
- [42] Liu C, Tong Z, Tan J, et al. MicroRNA-21-5p targeting PDCD4 suppresses apoptosis via regulating the PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway in tongue squamous cell carcinoma [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(5):3543-3551. DOI:10.3892/etm.2019.7970.
- [43] Lopes CB, Magalhães LL, Teófilo CR, et al. Differential expression of hsa-miR-221, hsa-miR-21, hsa-miR-135b, and hsa-miR-29c suggests a field effect in oral cancer [J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):721. DOI:10.1186/s12885-018-4631-z.
- [44] Manikandan M, Deva Magendhra Rao AK, Rajkumar KS, et al. Altered levels of miR-21, miR-125b-2', miR-138, miR-155, miR-184, and miR-205 in oral squamous cell carcinoma and association with clinicopathological characteristics [J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(10):792-800. DOI:10.1111/jop.12300.
- [45] Li J, Huang H, Sun L, et al. MiR-21 indicates poor prognosis in tongue squamous cell carcinomas as an apoptosis inhibitor [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(12):3998-4008. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-08-3053.
- [46] Rajan C, Roshan VGD, Khan I, et al. MiRNA expression profiling and emergence of new prognostic signature for oral squamous cell carcinoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):7298. DOI:10.1038/s41598-021-86316-w.
- [47] Supic G, Zeljic K, Rankov AD, et al. miR-183 and miR-21 expression as biomarkers of progression and survival in tongue carcinoma patients [J]. *Clin Oral Investig*, 2018, 22(1):401-409. DOI:10.1007/s00784-017-2126-y.
- [48] Liu KYP, Zhu SY, Brooks D, et al. Tumor microRNA profile and prognostic value for lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma patients [J]. *Oncotarget*, 2020, 11(23):2204-2215. DOI:10.18632/oncotarget.27616.
- [49] Chen Z, Yu T, Cabay RJ, et al. miR-486-3p, miR-139-5p, and miR-21 as biomarkers for the detection of oral tongue squamous cell carcinoma [J]. *Biomark Cancer*, 2017, 9:1179299X1700900001. DOI:10.1177/1179299X1700900001.
- [50] Yu EH, Tu HF, Wu CH, et al. MicroRNA - 21 promotes perineural invasion and impacts survival in patients with oral carcinoma [J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(6):383-388. DOI:10.1016/j.jcma.2017.01.003.
- [51] Wan Y, Hoyle RG, Xie N, et al. A super-enhancer driven by FOSL1 controls miR - 21 - 5p expression in head and neck squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2021, 11:656628. DOI:10.3389/fonc.2021.656628.
- [52] Rapado-González O, Martínez-Reglero C, Salgado-Barreira A, et al. miRNAs in liquid biopsy for oral squamous cell carcinoma diagnosis: Systematic review and meta-analysis [J]. *Oral Oncol*, 2019, 99:104465. DOI:10.1016/j.oraloncology.2019.104465.
- [53] Gigliotti J, Madathil S, Makhoul N. Delays in oral cavity cancer [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2019, 48(9):1131-1137. DOI:10.1016/j.ijom.2019.02.015.

(收稿日期:2022-08-06)

(本文编辑:王嫚)