

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 013

肿瘤防治专题

# LSD1 和 PIEZO1 在口腔癌中的表达及其与预后转归关系研究

罗昕骁, 邱妮, 赵殊艺, 何武书, 肖晨亮, 徐路, 肖玉鸿



基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81970972)

作者单位: 650032 昆明, 联勤保障部队第九二〇医院口腔外科

通信作者: 何武书, E-mail: 450576289@qq.com

**【摘要】目的** 分析赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (LSD1) 和压电型机械敏感离子通道组件 1 (PIEZO1) 在口腔癌中表达及与预后转归的关系。**方法** 选取 2013 年 1 月—2018 年 3 月联勤保障部队第九二〇医院口腔外科收治的口腔癌患者 113 例, 采用免疫组织化学法检测术中留取口腔癌组织和癌旁组织中 LSD1、PIEZO1 表达; 分析口腔癌组织 LSD1、PIEZO1 表达与临床病理特征的关系; 根据口腔癌组织 LSD1、PIEZO1 表达情况分为 LSD1 阳性表达组、PIEZO1 阳性表达组、LSD1 阴性表达组、PIEZO1 阴性表达组; 采用 Kaplan-Meier 法绘制 LSD1、PIEZO1 阳性/阴性表达口腔癌患者生存曲线, Cox 回归分析影响口腔癌患者预后转归的因素。**结果** 与癌旁组织比较, 口腔癌组织中 LSD1、PIEZO1 阳性表达率升高( $\chi^2/P = 47.684 / <0.001, 43.929 / <0.001$ )。LSD1、PIEZO1 在分化程度低、浸润深度  $>5$  mm、TNM 分期 III 期、有淋巴结转移患者中阳性表达率升高(LSD1:  $\chi^2/P = 5.815 / 0.016, 6.669 / 0.010, 8.145 / 0.004, 10.879 / 0.001$ , PIEZO1:  $\chi^2/P = 6.136 / 0.013, 5.796 / 0.016, 6.771 / 0.009, 8.116 / 0.004$ )。113 例口腔癌患者 5 年总生存率为 56.64% (64/113)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, LSD1 阳性表达组、PIEZO1 阳性表达组 5 年总生存率分别低于 LSD1 阴性表达组、PIEZO1 阴性表达组( $\chi^2/P = 12.097 / 0.001, 9.795 / 0.002$ )。低分化、浸润深度  $>5$  mm、TNM 分期 III 期、有淋巴结转移和 LSD1、PIEZO1 阳性表达为影响口腔癌患者预后转归的独立危险因素 [ $OR(95\% CI) = 3.131(1.129 \sim 8.679), 4.011(1.426 \sim 11.283), 5.100(1.274 \sim 20.417), 8.357(1.800 \sim 38.795), 3.623(1.059 \sim 12.395), 3.454(1.191 \sim 10.019)$ ]。**结论** 口腔癌组织 LSD1、PIEZO1 高表达, 与分化程度、浸润深度、TNM 分期、淋巴结转移和预后转归有关, 可能成为口腔癌患者预后转归评估的生物标志物。

**【关键词】** 口腔癌; 赖氨酸特异性去甲基化酶 1; 压电型机械敏感离子通道组件 1; 病理特征; 预后转归**【中图分类号】** R739.85**【文献标识码】** A

**The expression of LSD1 and PIEZO1 in oral cancer and their relationship with prognosis and prognosis** Luo Xinxi-ao, Qiu Ni, Zhao Shuyi, He Wushu, Xiao Chenliang, Xu Lu, Xiao Yuhong. Department of Stomatology, 920th Hospital of the United Logistics Force, Yunnan Province, Kunming 650032, China

Corresponding author: He Wushu, E-mail: 450576289@qq.com

Funding program: National Natural Science Foundation of China (81970972)

**【Abstract】 Objective** To analyze the expression significance of lysine specific demethylase 1 (LSD1) and piezoelectric mechanosensitive ion channel component 1 (PIEZO1) in oral cancer and their relationship with prognosis. **Methods** One hundred and thirteen patients with oral cancer admitted to the Department of Stomatology at the 920th Hospital of the Joint Logistics Support Force from January 2013 to March 2018 were selected. Immunohistochemical methods were used to detect the expression of LSD1 and PIEZO1 in the intraoperative and adjacent oral cancer tissues; Analyze the relationship between the expression of LSD1 and PIEZO1 in oral cancer tissue and clinical pathological characteristics; According to the expression of LSD1 and PIEZO1 in oral cancer tissue, it is divided into LSD1 positive expression group, PIEZO1 positive expression group, LSD1 negative expression group, and PIEZO1 negative expression group; The Kaplan Meier method was used to plot the survival curves of oral cancer patients with positive/negative expression of LSD1 and PIEZO1, and Cox regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of oral cancer patients. **Results** Compared with adjacent tissues, the positive expression rates of LSD1 and PIEZO1 are increased in oral cancer tissues( $\chi^2/P = 47.684 / <0.001, 43.929 / <0.001$ ). LSD1 and

PIEZO1 have increased positive expression rates in patients with low differentiation, infiltration depth >5 mm, TNM stage III, and lymph node metastasis (LSD1:  $\chi^2/P=5.815/0.016$ , 6.669/0.010, 8.145/0.004, 10.879/0.001, PIEZO1:  $\chi^2/P=6.136/0.013$ , 5.796/0.016, 6.771/0.009, 8.116/0.004). The 5-year overall survival rate of 113 oral cancer patients was 56.64% (64/113). Kaplan Meier survival curve analysis showed that the overall 5-year survival rates of LSD1 positive expression group and PIEZO1 positive expression group were lower than those of LSD1 negative expression group and PIEZO1 negative expression group, respectively ( $\chi^2/P=12.097/0.001$ , 9.795/0.002). Low differentiation, infiltration depth >5 mm, TNM stage III, lymph node metastasis, and positive expression of LSD1 and PIEZO1 are independent risk factors affecting the prognosis of oral cancer patients [OR (95% CI) = 3.131 (1.129 - 8.679), 4.011 (1.426 - 11.283), 5.100 (1.274 - 20.417), 8.357 (1.800 - 38.795), 3.623 (1.059 - 12.395), 3.454 (1.191 - 10.019)]. **Conclusions** The high expression of LSD1 and PIEZO1 in oral cancer tissue is related to differentiation degree, infiltration depth, TNM staging, lymph node metastasis, and prognosis, and may become biomarkers for evaluating the prognosis of oral cancer patients.

**【Key words】** Oral cancer; Lysine specific demethylase 1; Piezo-type mechanosensitive ion channel component 1; Pathological features; Prognostic regression

口腔癌是头颈部最常见的恶性肿瘤之一, 中国 2022 年口腔癌新发病例和死亡病例分别为 31 733 例、15 745 例<sup>[1]</sup>。目前口腔癌患者病死率仍然较高<sup>[2]</sup>, 早期评估口腔癌预后转归很有必要。研究表明, DNA 甲基化和生物力学信号改变在口腔癌发生发展中扮演重要角色<sup>[3-4]</sup>。赖氨酸特异性去甲基化酶 1 (lysine specific demethylase 1, LSD1) 是首个发现的组蛋白去甲基化酶, 能通过去甲基化作用启动或抑制基因转录以参与肿瘤过程<sup>[5]</sup>。压电型机械敏感离子通道组件 1 (piezo-type mechanosensitive ion channel component 1, PIEZO1) 是一种感应力学信号蛋白, 能通过改变生物力学信号改变细胞形态、结构参与肿瘤发生发展<sup>[6]</sup>。有实验报道, LSD1 和 PIEZO1 在口腔癌细胞中异常表达<sup>[7-8]</sup>。现分析口腔癌组织中 LSD1、PIEZO1 表达与患者病理特征和预后转归关系, 旨在为口腔癌预后评估提供参考, 报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性选取 2013 年 1 月—2018 年 3 月联勤保障部队第九二〇医院口腔外科收治的口腔癌患者 113 例, 男 73 例, 女 40 例; 年龄 27 ~ 72 (60.68 ± 8.63) 岁, ≥60 岁 79 例、<60 岁 34 例; 病理类型: 鳞状细胞癌 105 例, 其他类型 8 例; 肿瘤大小: >3 cm 61 例, ≤3 cm 52 例; 分化程度: 低分化 51 例, 中高分化 62 例; 浸润深度: >5 mm 41 例, ≤5 mm 72 例; TNM 分期<sup>[9]</sup>: I ~ II 期 75 例, III 期 38 例; 淋巴结转移: 有淋巴结转移 31 例, 无淋巴结转移 82 例。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①年龄 ≥18 岁; ②接受根治或姑息性切除; ③经术后病理诊断为口腔癌。(2) 排除标准: ①合并口腔扁平苔藓、牙周炎等其他口腔疾病; ②入院前已接受放疗化疗等抗肿瘤治疗;

③自身免疫疾病或合并其他部位恶性肿瘤; ④急慢性感染或合并严重心、肝、肾等重要脏器损害; ⑤精神疾病; ⑥拒绝随访; ⑦病历资料不完整。

### 1.3 观测指标与方法

1.3.1 LSD1、PIEZO1 检测: 收集术中部分口腔癌组织和癌旁组织(距离癌组织边缘 >3 cm), 常规固定、脱水、透明、切片、脱蜡后。磷酸缓冲盐溶液修复, 抗原加入一抗 LSD1 (1: 150)、PIEZO1 (1: 100) 和磷酸缓冲盐溶液(对照), 4℃ 孵育过夜, 后将对应二抗滴入载玻片孵育 60 min。切片显色、染色, 滴加盐酸酒精溶液分化组织切片, 返蓝后用梯度酒精、二甲苯干燥透明, 最后用中性树脂封闭切片。使用奥林巴斯生物倒置显微镜(型号 APX100) 观察 LSD1、PIEZO1 表达情况。

1.3.2 口腔癌组织和癌旁组织免疫组织化学评分、阳性细胞比评价: 无阳性细胞(0 分)、阳性细胞比 <10% (1 分)、阳性细胞比 10% ~ <51% (2 分)、阳性细胞比 51% ~ 80% (3 分)、阳性细胞比 >80% (4 分); 细胞染色强度: 无着色(0 分)、淡黄色(1 分)、棕黄色(2 分)、棕褐色(3 分)。二者乘积 0 ~ 2 分为阴性, >2 分为阳性<sup>[10]</sup>。

1.3.3 随访预后转归: 患者术后通过门诊复诊、电话、互联网等方法随访, 统计患者生存情况, 随访截至 2023 年 3 月。根据口腔癌组织 LSD1、PIEZO1 表达情况分为 LSD1 阳性表达组、LSD1 阴性表达组, PIEZO1 阳性表达组、PIEZO1 阴性表达组。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 统计学软件处理数据。计数资料以频数或率(%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验; Kaplan-Meier 法绘制口腔癌患者生存曲线, 组间生存率比较采用 Log-rank 检验; 多因素 Cox 回归分析影响口腔癌患者预后的相关因素。P < 0.05 为差异有统

计学意义。

## 2 结果

### 2.1 口腔癌组织与癌旁组织 LSD1、PIEZO1 表达比较

免疫组织化学结果显示, LSD1、PIEZO1 阳性染色主要位于细胞质。口腔癌组织 LSD1、PIEZO1 阳性表达率高于癌旁组织 ( $P < 0.01$ ), 见表 1 和图 1。

表 1 口腔癌组织与癌旁组织 LSD1、PIEZO1 阳性表达比较 [例(%)]

Tab. 1 Comparison of LSD1 and PIEZO1 Positive Expressions in Oral Cancer and Paracancerous Tissues

| 组别         | 例数  | LSD1       | PIEZO1     |
|------------|-----|------------|------------|
| 癌旁组织       | 113 | 11( 9.73)  | 8( 7.08)   |
| 癌组织        | 113 | 59( 52.21) | 52( 46.02) |
| $\chi^2$ 值 |     | 47.684     | 43.929     |
| $P$ 值      |     | <0.001     | <0.001     |

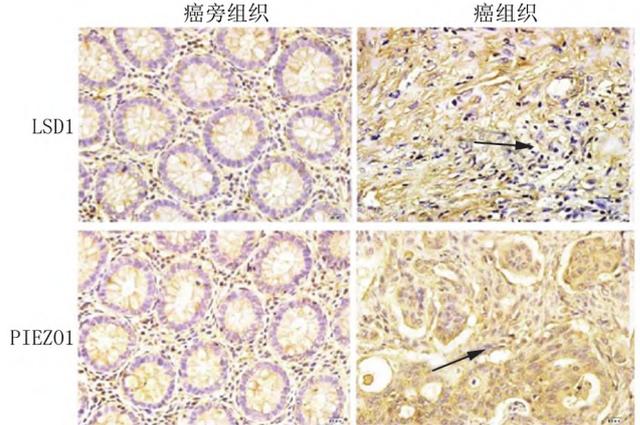


图 1 口腔癌组织与癌旁组织 LSD1、PIEZO1 免疫组化染色 ( $\times 200$ )

Fig. 1 Immunohistochemical staining of LSD1 and PIEZO1 in oral cancer tissue and adjacent tissues

2.2 口腔癌组织 LSD1、PIEZO1 表达在不同临床/病理特征中差异比较 LSD1、PIEZO1 在分化程度低、浸润深度  $> 5$  mm、TNM 分期 III 期、有淋巴结转移患者中阳性表达率升高 ( $P < 0.05$ ), 而在不同性别、年龄、病理类型、肿瘤大小的口腔癌患者中阳性表达率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

### 2.3 口腔癌组织 LSD1、PIEZO1 表达与生存率的关系

随访 5 年, 113 例口腔癌患者失访 5 例, 死亡 49 例, 5 年总生存率为 56.64% (64/113)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, LSD1 阳性表达组 (59 例)、PIEZO1 阳性表达组 (52 例) 5 年总生存率为 42.37% (25/59)、

42.31% (22/52), 分别低于 LSD1 阴性表达组 (54 例) 72.22% (39/54)、PIEZO1 阴性表达组 (61 例) 68.85% (42/61), 差异均有统计学意义 ( $\text{Log-rank}\chi^2 = 12.097$ 、 $9.795$ ,  $P = 0.001$ 、 $0.002$ ), 见图 2。

2.4 影响口腔癌患者预后转归的 Cox 回归分析 以影响口腔癌患者预后转归为因变量 (赋值: 是为“1”; 否为“0”), 以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析, 结果显示: 低分化、浸润深度  $> 5$  mm、TNM 分期 III 期、有淋巴结转移和 LSD1、PIEZO1 阳性表达为影响口腔癌患者预后转归的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

表 2 不同临床病理特征患者口腔癌组织 LSD1、PIEZO1 阳性表达比较

Tab. 2 Comparison of LSD1 and PIEZO1 positive expression in oral cancer tissues of patients with different pathological characteristics

| 项目     | 例数          | LSD1  |            |        | PIEZO1 |            |       |       |
|--------|-------------|-------|------------|--------|--------|------------|-------|-------|
|        |             | 例 (%) | $\chi^2$ 值 | $P$ 值  | 例 (%)  | $\chi^2$ 值 | $P$ 值 |       |
| 性别     | 男           | 73    | 40( 54.79) | 0.551  | 0.458  | 35( 47.95) | 0.308 | 0.579 |
|        | 女           | 40    | 19( 47.50) |        |        | 17( 42.50) |       |       |
| 年龄     | $\geq 60$ 岁 | 79    | 44( 55.70) | 1.277  | 0.258  | 39( 49.37) | 1.186 | 0.276 |
|        | $< 60$ 岁    | 34    | 15( 44.12) |        |        | 13( 38.24) |       |       |
| 病理类型   | 鳞状细胞癌       | 105   | 55( 52.38) | 0.000  | 1.000  | 48( 45.71) | 0.000 | 1.000 |
|        | 其他          | 8     | 4( 50.00)  |        |        | 4( 50.00)  |       |       |
| 肿瘤大小   | $> 3$ cm    | 61    | 36( 59.02) | 2.459  | 0.117  | 32( 52.46) | 2.214 | 0.137 |
|        | $\leq 3$ cm | 52    | 23( 44.23) |        |        | 20( 38.46) |       |       |
| 分化程度   | 低分化         | 51    | 33( 64.71) | 5.815  | 0.016  | 30( 58.82) | 6.136 | 0.013 |
|        | 中高分化        | 62    | 26( 41.94) |        |        | 22( 35.48) |       |       |
| 浸润深度   | $> 5$ mm    | 41    | 28( 68.29) | 6.669  | 0.010  | 25( 60.98) | 5.796 | 0.016 |
|        | $\leq 5$ mm | 72    | 31( 43.06) |        |        | 27( 37.50) |       |       |
| TNM 分期 | I ~ II 期    | 75    | 32( 42.67) | 8.145  | 0.004  | 28( 37.33) | 6.771 | 0.009 |
|        | III 期       | 38    | 27( 71.05) |        |        | 24( 63.16) |       |       |
| 淋巴结转移  | 有           | 31    | 24( 77.42) | 10.879 | 0.001  | 21( 67.74) | 8.116 | 0.004 |
|        | 无           | 82    | 35( 42.68) |        |        | 31( 37.80) |       |       |

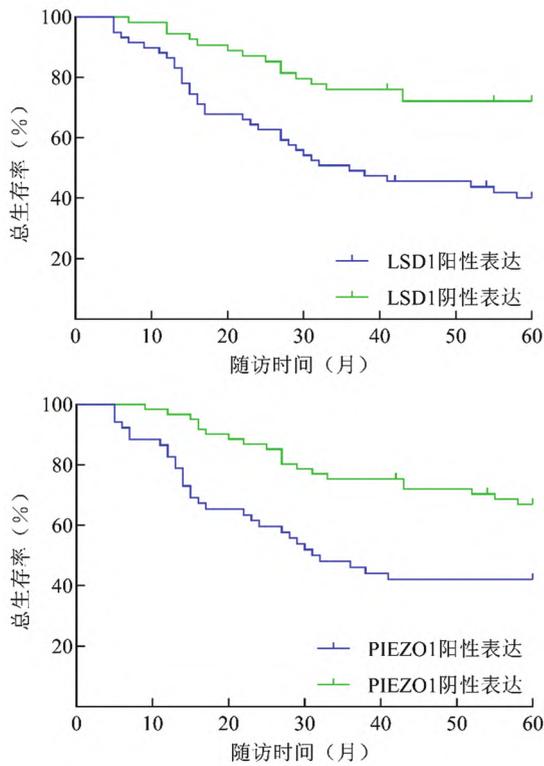


图 2 LSD1、PIEZO1 阳性/阴性表达口腔癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

Fig. 2 Kaplan Meier survival curve of oral cancer patients with positive/negative expression of LSD1 and PIEZO1

表 3 影响口腔癌患者预后转归的 Cox 回归分析

Tab. 3 Cox regression analysis on the prognostic outcomes of oral cancer patients

| 变量           | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值   | OR(95% CI)            |
|--------------|-----------|-------|--------|-------|-----------------------|
| 分化程度低        | 1.141     | 0.520 | 4.814  | 0.028 | 3.131(1.129 ~ 8.679)  |
| 浸润深度 >5 mm   | 1.389     | 0.528 | 6.928  | 0.008 | 4.011(1.426 ~ 11.283) |
| TNM 分期 III 期 | 1.629     | 0.708 | 5.299  | 0.021 | 5.100(1.274 ~ 20.417) |
| 有淋巴结转移       | 2.123     | 0.783 | 7.346  | 0.007 | 8.357(1.800 ~ 38.795) |
| LSD1 阳性      | 1.287     | 0.628 | 4.208  | 0.040 | 3.623(1.059 ~ 12.395) |
| PIEZO1 阳性    | 1.240     | 0.543 | 5.205  | 0.023 | 3.454(1.191 ~ 10.019) |

### 3 讨论

口腔癌是起源于口腔黏膜上皮的恶性肿瘤，临床中 90% 以上为鳞状细胞癌，其发病可能与口腔卫生差、病毒感染、吸烟、饮酒、口腔黏膜相关病变、环境等因素有关<sup>[11]</sup>。截至目前，根治性切除手术仍然是早期口腔癌最有效的治疗方法，尽管近年来其早期诊断率有所提升，但临床中仍有超过 60% 的口腔癌患者为初诊晚期，失去最佳治疗时机，5 年生存率仅 40% ~ 50%<sup>[12]</sup>。虽然近年来部分免疫、靶向药物被用于口腔癌治疗，但由于口腔癌具有高度异质性、侵袭性和转移

性，仍有部分患者难以获得较好临床效益<sup>[13-14]</sup>。因此，有必要确定更多口腔癌预后转归生物标志物，以指导临床干预和改善患者预后。

口腔癌的发生发展是多因素和多机制共同作用的过程，表观遗传改变在其中发挥重要作用<sup>[15]</sup>。DNA 甲基化是哺乳动物调控基因表达的主要表观遗传学形式，能通过阻碍转录因子与调控序列结合、阻碍甲基 CpG 结合蛋白结合到甲基化 CpG 位点、阻碍转录因子结合等方式抑制基因表达，进而参与口腔癌发生发展<sup>[3]</sup>。LSD1 是一种转录调节剂，又称 BHC110、AOF2、KDM1A，能通过其高度保守结构域中黄素腺嘌呤二核苷氧化作用，特异性催化组蛋白第三亚基 4/9 号赖氨酸的单甲基化和二甲基的去甲基化，直接或间接调节蛋白质活性和稳定性，其异常表达与癌基因或抑癌基因异常表达密切相关<sup>[16]</sup>。近年来多项研究报道了 LSD1 与恶性肿瘤的关系，如 LSD1 在乳腺癌中高表达，能促进转录因子 Slug 诱导的上皮-间充质转化，促进乳腺癌细胞生长、侵袭和转移<sup>[17]</sup>；LSD1 在甲状腺癌中高表达，能通过上调缺氧诱导因子-1 $\alpha$  促进 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路激活，进而促进甲状腺癌细胞恶性进展<sup>[18]</sup>。已有学者报道，LSD1 在口腔癌中高表达，并影响口腔癌细胞恶性进展<sup>[7]</sup>，同时有学者指出，LSD1 高表达与卵巢癌、胃癌患者预后不良有关<sup>[19-20]</sup>，因此推测 LSD1 可能影响口腔癌患者预后转归。本研究结果显示，口腔癌组织 LSD1 阳性表达率升高，与上述研究报道结果相符<sup>[7]</sup>。结果还显示，LSD1 在分化程度低、浸润深度 >5 mm、TNM 分期 III 期、有淋巴结转移患者癌组织中阳性表达率升高，提示 LSD1 参与口腔癌发生发展。分析原因 LSD1 升高能上调核转运蛋白亚基  $\alpha 2$  表达，激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路，加速肿瘤新生血管生成、抑制肿瘤细胞凋亡、增强肿瘤细胞侵袭转移能力等作用，促进口腔癌发生发展<sup>[21]</sup>。此外 LSD1 还能抑制免疫细胞浸润，以阻碍宿主免疫对口腔癌细胞的清除能力，并促进口腔癌细胞免疫逃逸，导致口腔癌发生发展<sup>[16,22]</sup>。

生物力学信号传导是指流体剪切力、牵拉力、挤压力、基质硬度等力学刺激改变细胞生物学功能，将机械信号转化为电信号或生物信号的过程，异常的生物力学信号会改变细胞形态、结构等促进肿瘤发生发展<sup>[4]</sup>。机械敏感性离子通道是细胞表面将机械刺激转化为生物力学信号的机械感受器，PIEZO1 是组成机械敏感性离子通道的成孔状亚基单位，受力学刺激激活后可开放离子通道，让带正电的钙离子进入细胞内，以产生相应的生化反应<sup>[23]</sup>。基于 PIEZO1 对生物力学

信号的重要作用,近年来多项研究也报道了其 与恶性肿瘤的关系,如 PIEZO1 在卵巢癌中高表达,能激活河马/yes 相关蛋白(yes-associated protein, YAP) 促进卵巢癌细胞生长和转移<sup>[24]</sup>。PIEZO1 在前列腺癌中高表达,能激活原癌基因 Src/YAP 轴促进前列腺癌细胞生长和转移<sup>[25]</sup>。有学者报道,抑制 PIEZO1 能抑制口腔癌细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[8]</sup>。同时有学者指出,PIEZO1 高表达与肝细胞癌患者预后不良有关<sup>[26]</sup>。然而关于 PIEZO1 与口腔癌患者预后转归的关系尚未可知。本研究结果显示,口腔癌组织 PIEZO1 阳性表达率升高,符合上述研究报道结果<sup>[8]</sup>。结果还显示,PIEZO1 在分化程度低、浸润深度 > 5 mm、TNM 分期 III 期、有淋巴结转移患者癌组织中阳性表达率更高,提示 PIEZO1 参与口腔癌的发生发展。分析其原因可能与 PIEZO1 高表达激活了 YAP 信号有关。YAP 是应力刺激的转录共激活因子,也是介导肿瘤发生发展的重要致癌基因,应力刺激下 YAP 激活能放大机械信号以进一步激活自身,进而激活促癌信号通路和增强癌细胞生长、转移、侵袭等能力促进肿瘤的发生发展<sup>[4]</sup>。PIEZO1 高表达能传导生物力学信号激活 YAP 信号,进而促进口腔癌细胞恶性进展<sup>[27]</sup>。

本研究通过随访分析发现, LSD1 阳性表达组、PIEZO1 阳性表达组 5 年总生存率低于 LSD1 阴性表达组、PIEZO1 阴性表达组,且 LSD1 阳性表达、PIEZO1 阳性表达为影响口腔癌患者预后转归的独立危险因素。说明口腔癌组织 LSD1、PIEZO1 表达还与口腔癌患者预后转归密切相关。

综上所述, LSD1、PIEZO1 在口腔癌组织中高表达,与分化程度、浸润深度、TNM 分期和淋巴结转移有关,是口腔癌患者预后转归不良的独立危险因素,可能成为口腔癌患者预后转归评估的生物标志物。但本研究结果还需多中心研究进一步验证。

**利益冲突:** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明**

罗昕骁、何武书: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写, 研究构思, 进行统计学分析; 邱妮、赵殊艺: 提出研究思路, 课题设计, 分析试验数据, 论文审核; 肖晨亮、徐路、肖玉鸿: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改, 论文撰写

**参考文献**

[1] Xia C, Dong X, Li H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002108.

[2] 周鸣飞. 二甲双胍在口腔癌中的应用及研究进展[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(3): 329-332. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.03.026.

[3] Chen C, Wang Z, Ding Y, et al. DNA methylation: from cancer biolo-

gy to clinical perspectives [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2022, 27(12): 326. DOI: 10.31083/j.fbl2712326.

[4] Piccolo S, Panciera T, Contessotto P, et al. YAP/TAZ as master regulators in cancer: Modulation, function and therapeutic approaches [J]. Nat Cancer, 2023, 4(1): 9-26. DOI: 10.1038/s43018-022-00473-z.

[5] 张俊飞, 李妍, 刘春. LSD1 在肿瘤中的研究进展及其抑制剂的开发现状 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2020, 25(4): 356-361. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0460.2020.04.013.

[6] 王咪咪, 崔杰峰. 机械敏感性离子通道蛋白 Piezo1 在肿瘤研究中新进展 [J]. 世界华人消化杂志, 2021, 29(14): 758-764. DOI: 10.11569/wcjd.v29.i14.758.

[7] Yamakado N, Okuda S, Tobiume K, et al. Chemical inhibition of LSD1 leads to epithelial to mesenchymal transition in vitro of an oral squamous cell carcinoma OM-1 cell line via release from LSD1-dependent suppression of ZEB1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 647: 23-29. DOI: 10.1016/j.bbrc.2023.01.062.

[8] 李鹏. 恩替诺特通过调控 miR-103a-3p/PIEZO1 通路抑制口腔鳞状细胞癌增殖迁移侵袭的机制研究 [J]. 河北医学, 2022, 28(8): 1240-1246. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2022.08.02.

[9] Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. AJCC cancer staging manual [M]. New York: Springer, 2017: 142-152.

[10] 杨秀燕, 郑国强, 鲍双双, 等. 食管鳞状细胞癌组织中 RASSF1A、LSD1 的表达及其与预后的关系 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2018, 34(7): 799-801. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2018.07.024.

[11] 古建昌, 宋继武, 刘云, 等. 1990-2019 年我国口腔癌疾病负担及其变化趋势分析 [J]. 中国预防医学杂志, 2022, 23(6): 457-461. DOI: 10.16506/j.1009-6639.2022.06.010.

[12] Yang Y, Zhou M, Zeng X, et al. The burden of oral cancer in China, 1990-2017: An analysis for the global burden of disease, injuries, and risk factors study 2017 [J]. BMC Oral Health, 2021, 21(1): 44. DOI: 10.1186/s12903-020-01386-y.

[13] 郭晔, 张陈平. 抗 EGFR 单抗治疗复发/转移性头颈部鳞状细胞癌临床共识(2021 年版) [J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(12): 1220-1232. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2021.12.011.

[14] 刘磊, 向中正, 李一, 等. 头颈部鳞癌免疫检查点抑制剂治疗专家共识 [J]. 华西口腔医学杂志, 2022, 40(6): 619-628. DOI: 10.7518/hxkq.2022.06.001.

[15] Kumari P, Dehta P, Dixit A. Oral potentially malignant disorders: Etiology, pathogenesis, and transformation into oral cancer [J]. Front Pharmacol, 2022, 4(13): 825266. DOI: 10.3389/fphar.2022.825266.

[16] 卢伟, 张媛玲, 谢雪晴, 等. 赖氨酸特异性组蛋白去甲基化酶 1 参与肿瘤免疫编辑的相关研究进展 [J]. 中华实验外科杂志, 2023, 40(6): 1212-1216. DOI: 10.3760/ema.j.cn421213-20221025-00774.

[17] Zhang J, Fan X, Zhou Y, et al. The PRMT5-LSD1 axis confers Slug dual transcriptional activities and promotes breast cancer progression [J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 191. DOI: 10.1186/s13046-022-02400-7.

(下转 85 页)

- [2] Miranda-Filho A, Bray F. Global patterns and trends in cancers of the lip, tongue and mouth [J]. *Oral Oncol*, 2020, 102: 104551. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.104551.
- [3] Cao J, Yan Q. Cancer Epigenetics, Tumor Immunity, and Immunotherapy [J]. *Trends Cancer*, 2020, 6(7): 580-592. DOI: 10.1016/j.trecan.2020.02.003.
- [4] 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.
- [5] Wu Y, Biswas D, Swanton C. Impact of cancer evolution on immune surveillance and checkpoint inhibitor response [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 84: 89-102. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.02.013.
- [6] Guo X, Wang Y, Zhang H, et al. Identification of the prognostic value of immune-related genes in esophageal cancer [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 989. DOI: 10.3389/fgene.2020.00989.
- [7] Li R, Liu X, Zhou XJ, et al. Identification of a prognostic model based on immune-related genes of lung squamous cell carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1588. DOI: 10.3389/fonc.2020.01588.
- [8] Almangush A, Mäkitie AA, Triantafyllou A, et al. Staging and grading of oral squamous cell carcinoma: An update [J]. *Oral Oncol*, 2020, 107: 104799. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2020.104799.
- [9] Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, et al. Head and neck cancers, Version 2. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(7): 873-898. DOI: 10.6004/jncn.2020.0031.
- [10] Sanmamed MF, Chen L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: From enhancement to normalization [J]. *Cell*, 2018, 175(2): 313-326. DOI: 10.1016/j.cell.2019.01.008.
- [11] Olmos M, Glajzer J, Büntemeyer TO, et al. Neoadjuvant immunotherapy of oral squamous cell carcinoma: Case report and assessment of histological response [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 720951. DOI: 10.3389/fonc.2021.720951.
- [12] Yang P, Ding J, Bian Y, et al. Long non-coding RNAs and cancer mechanisms: Immune cells and inflammatory cytokines in the tumor microenvironment [J]. *Med Oncol*, 2022, 39(7): 108. DOI: 10.1007/s12032-022-01680-5.
- [13] Laliberté C, Ng N, Eymael D, et al. Characterization of oral squamous cell carcinoma associated inflammation: A pilot study [J]. *Front Oral Health*, 2021, 2: 740469. DOI: 10.3389/froh.2021.740469.
- [14] Mota de Oliveira M, Peterle GT, Monteiro da Silva Couto CV, et al. PAI-1 expression in intratumoral inflammatory infiltrate contributes to lymph node metastasis in oral cancer: A cross-sectional study [J]. *Ann Med Surg*, 2021, 65: 102303. DOI: 10.1016/j.amsu.2021.102303.
- [15] Fernandes E, Soans E, Xu J, et al. Novel fusion proteins of interferon alpha2b cause growth inhibition and induce JAK-STAT signaling in melanoma [J]. *J Immunother*, 2010, 33(5): 461-466. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181d32e59.
- [16] Hernandez-Vargas H, Ouzounova M, Le Calvez-Kelm F, et al. Methylation analysis reveals Jak-STAT pathway deregulation in putative breast cancer stem cells [J]. *Epigenetics*, 2011, 6(4): 428-439. DOI: 10.4161/epi.6.4.14515.
- [17] Liu H, Zhang H, Fan H, et al. TAB2 promotes the biological functions of head and neck squamous cell carcinoma cells via EMT and PI3K pathway [J]. *Dis Markers*, 2022, 2022: 1217918. DOI: 10.1155/2022/1217918.
- [18] Li D, Hu C, Li H. Survivin as a novel target protein for reducing the proliferation of cancer cells [J]. *Biomed Rep*, 2018, 8(5): 399-406. DOI: 10.3892/br.2018.1077.
- [19] Meng L, Zhao Y, Bu W, et al. Bone mesenchymal stem cells are recruited via CXCL8-CXCR2 and promote EMT through TGF- $\beta$  signal pathways in oral squamous carcinoma [J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(8): e12859. DOI: 10.1111/cpr.12859.
- [20] Tian T, Zhang L, Tang K, et al. SEMA3A Exon 9 expression is a potential prognostic marker of unfavorable recurrence-free survival in patients with tongue squamous cell carcinoma [J]. *DNA Cell Biol*, 2020, 39(4): 555-562. DOI: 10.1089/dna.2019.5109.

(收稿日期: 2023-07-09)

(上接 77 页)

- [18] Zhang W, Ruan X, Li Y, et al. KDM1A promotes thyroid cancer progression and maintains stemness through the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1500-1517. DOI: 10.7150/thno.66142.
- [19] 王洁, 魏谨, 汪明云. LSD1 和 PTEN 在人卵巢癌组织中的表达及相关性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(23): 4181-4184. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2021.23.023.
- [20] Dong L, Zhu J, Deng A, et al. Relationship between histone demethylase LSD family and development and prognosis of gastric cancer [J]. *Front Immunol*, 2023, 5(14): 1170773. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1170773.
- [21] Wangzhou K, Fu W, Li M, et al. microRNA-47 is a tumor suppressor in oral squamous cell carcinoma and is repressed by LSD1 [J]. *Oral Dis*, 2023, 29(2): 491-504. DOI: 10.1111/odi.13944.
- [22] Han Y, Xu S, Ye W, et al. Targeting LSD1 suppresses stem cell-like properties and sensitizes head and neck squamous cell carcinoma to PD-1 blockade [J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 993. DOI: 10.1038/s41419-021-04297-0.
- [23] 陈翠, 申铿. 机械敏感性离子通道 Piezo1 在循环系统疾病中的研究进展 [J]. *中国心血管杂志*, 2022, 27(6): 597-601. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2022.06.020.
- [24] Xiong Y, Dong L, Bai Y, et al. Piezo1 activation facilitates ovarian cancer metastasis via Hippo/YAP signaling axis [J]. *Channels (Austin)*, 2022, 16(1): 159-166. DOI: 10.1080/19336950.2022.2099381.
- [25] Kim OH, Choi YW, Park JH, et al. Fluid shear stress facilitates prostate cancer metastasis through Piezo1-Src-YAP axis [J]. *Life Sci*, 2022, 308: 120936. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120936.
- [26] Li M, Zhang X, Wang M, et al. Activation of Piezo1 contributes to matrix stiffness-induced angiogenesis in hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2022, 42(11): 1162-1184. DOI: 10.1002/cac2.12364.
- [27] Hasegawa K, Fujii S, Matsumoto S, et al. YAP signaling induces PIEZO1 to promote oral squamous cell carcinoma cell proliferation [J]. *J Pathol*, 2021, 253(1): 80-93. DOI: 10.1002/path.5553.

(收稿日期: 2023-09-20)