

# 皮肤鳞状细胞癌组织 miR-20a、miR-196a 表达水平与临床病理特征和预后的关系<sup>\*</sup>

姚佳雯<sup>1</sup>, 时永强<sup>2△</sup>

陕西省宝鸡市人民医院:1. 皮肤科;2. 整形外科,陕西宝鸡 721000

**摘要:**目的 探讨皮肤鳞状细胞癌(CSCC)组织微小 RNA(miR)-20a、miR-196a 表达水平与临床病理特征和预后的关系。方法 选取 2014 年 1 月至 2018 年 1 月在该院行手术切除并随访成功的 CSCC 患者 316 例作为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测术中留取 CSCC 患者癌组织和癌旁组织(距离癌组织>3 cm)中 miR-20a、miR-196a 表达水平。分析 miR-20a、miR-196a 表达水平与 CSCC 临床病理特征的关系。采用多因素 Logistic 回归分析影响 CSCC 患者预后不良的因素。根据 CSCC 患者癌组织中 miR-20a、miR-196a 表达水平的均值分为 miR-20a 高表达组、miR-20a 低表达组和 miR-196a 高表达组、miR-196a 低表达组。绘制 Kaplan-Meier 曲线分析 miR-20a 高表达组、miR-20a 低表达组和 miR-196a 高表达组、miR-196a 低表达组患者的 5 年生存差异。结果 与癌旁组织比较,CSCC 患者癌组织中 miR-20a 表达水平降低,miR-196a 表达水平升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。不同分化程度、TNM 分期及是否发生淋巴结转移 CSCC 患者的 miR-20a、miR-196a 表达水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。随访 5 年,58 例 CSCC 患者死亡(死亡组),258 例生存(存活组),5 年总生存率为 81.65%(258/316)。死亡组低分化患者比例、TNM III 期患者比例、有淋巴结转移患者比例及癌组织中 miR-196a 表达水平高于存活组,而癌组织中 miR-20a 表达水平低于存活组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,低分化、TNM 分期 III 期、淋巴结转移、miR-196a $>0.94$  为影响 CSCC 患者预后不良的独立危险因素( $P<0.05$ ),而 miR-20a $>0.80$  为独立保护因素( $P<0.05$ )。Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,癌组织中 miR-20a 高表达组患者的生存曲线高于 miR-20a 低表达组患者(Log-rank  $\chi^2=4.152$ ,  $P=0.042$ ),癌组织中 miR-196a 高表达组患者的生存曲线低于 miR-196a 低表达组患者(Log-rank  $\chi^2=4.879$ ,  $P=0.027$ )。结论 CSCC 患者癌组织中 miR-20a 低表达、miR-196a 高表达与分化程度、TNM 分期、淋巴结转移和不良预后有关,故 miR-20a、miR-196a 可能成为预测 CSCC 患者预后不良的新型生物标志物。

**关键词:**皮肤鳞状细胞癌; 微小 RNA-20a; 微小 RNA-196a; 临床病理特征; 预后

中图法分类号:R739.5; R446 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2024)16-2390-06

## Relationship of miR-20a,miR-196a expression levels in cutaneous squamous cell carcinoma tissues with clinicopathological features and prognosis<sup>\*</sup>

YAO Jiawen<sup>1</sup>, SHI Yongqiang<sup>2△</sup>

1. Department of Dermatology; 2. Department of Plastic Surgery, Baoji People's Hospital, Baoji, Shaanxi 721000, China

**Abstract: Objective** To investigate the relationship of microRNA (miR)-20a,miR-196a expression levels in cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) tissues with clinicopathological features and prognosis.

**Methods** A total of 316 CSCC patients who underwent surgical resection and successfully followed up in the hospital from January 2014 to January 2018 were selected as the study subjects. The miR-20a and miR-196a expression levels in cancer tissues and cancer adjacent tissues (distance from cancer tissues $>3$  cm) of CSCC patients were detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction. The relationship between the expression levels of miR-20a and miR-196a and the clinicopathological features of CSCC was analyzed. The influencing factors affecting the poor prognosis of CSCC patients were analyzed by multivariate Logistic regression analysis. According to the mean expression level of miR-20a and miR-196a in CSCC tissues, CSCC patients were divided into miR-20a high expression group, miR-20a low expression group and miR-196a high expression group, miR-196a low expression group. The 5-year survival differences of miR-20a high ex-

\* 基金项目:陕西省 2021 年科技计划项目(2021JQ-609)。

作者简介:姚佳雯,女,主治医师,主要从事皮肤外科体表肿瘤方面的研究。 △ 通信作者,E-mail:277710911@qq.com。

pression group, miR-20a low expression group and miR-196a high expression group, miR-196a low expression group were analyzed by drawing Kaplan-Meier curve. **Results** Compared with cancer adjacent tissues, the expression level of miR-20a in cancer tissues of CSCC patients was decreased, and the expression level of miR-196a was increased, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The differences on expression levels of miR-20a and miR-196a were statistically significant in CSCC patients with different degree of differentiation, TNM stage and whether lymph node metastasis occurred or not ( $P < 0.05$ ). At 5-year follow-up, 58 CSCC patients died (death group) and 258 cases survived (survival group), with a 5-year overall survival rate of 81.65% (258/316). The proportion of patients with low differentiation, the proportion of patients with TNM stage III, the proportion of patients with lymph node metastasis and the expression level of miR-196a in cancer tissues in the death group were higher than those in the survival group, while the expression level of miR-20a in cancer tissues was lower than that in the survival group, and the differences were all statistically significant ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that low differentiation, TNM stage III, lymph node metastasis and miR-196a  $> 0.94$  were independent risk factors affecting the poor prognosis of CSCC patients ( $P < 0.05$ ), and miR-20a  $> 0.80$  was an independent protective factor ( $P < 0.05$ ). Kaplan-Meier survival curves results showed that the survival curve of patients in high miR-20a expression group in cancer tissues was higher than that of patients in low miR-20a expression group (Log-rank  $\chi^2 = 4.152, P = 0.042$ ), and the survival curve of patients in high miR-196a expression group in cancer tissues was lower than that of patients in low miR-196a expression group (Log-rank  $\chi^2 = 4.879, P = 0.027$ ). **Conclusion** Low expression of miR-20a and the high expression of miR-196a in CSCC tissues are related to the degree of differentiation, TNM stage, lymph node metastasis and poor prognosis, which may become new biomarkers for predicting the prognosis of CSCC patients.

**Key words:** cutaneous squamous cell carcinoma; microRNA-20a; microRNA-196a; clinicopathological features; prognosis

皮肤癌是最常见的人体恶性肿瘤之一,其中非黑素瘤皮肤癌约占所有皮肤癌的 95%,而皮肤鳞状细胞癌(CSCC)是第 2 常见的非黑素瘤皮肤癌类型,其发病率呈逐年上升趋势<sup>[1-2]</sup>。尽管近年来 CSCC 的治疗技术取得较大进展,如光动力、局部外用药物、冷冻、靶向药物等,但 CSCC 仍然是皮肤癌患者死亡的重要原因<sup>[3]</sup>。因此越来越多学者致力于寻找评估 CSCC 的可靠指标,以有效预测患者的预后情况,为 CSCC 的治疗提供新的途径。有研究证实,微小 RNA(miRNA)能影响 CSCC 的发生、发展<sup>[4]</sup>,miRNA-20a(miR-20a)、miRNA-196a (miR-196a) 是 2 种常见的微小 RNA,其中 miR-20a 在肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中异常表达<sup>[5-6]</sup>,miR-196a 在胃癌、口腔鳞癌等恶性肿瘤中异常表达<sup>[7-8]</sup>,且二者均与癌细胞增殖、迁移、侵袭等行为相关。有研究指出,miR-20a、miR-196a 能影响头颈部肿瘤患者预后<sup>[9]</sup>,但 miR-20a、miR-196a 在皮肤癌方面的研究较为少见,故本研究分析了 CSCC 组织中 miR-20a、miR-196a 表达水平与临床病理特征和预后的关系,以期为改善 CSCC 患者预后提供更多依据。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2014 年 1 月至 2018 年 1 月在本院行手术切除并随访成功的 CSCC 患者 316 例作为研究对象,其中女 148 例、男 168 例;年龄 39~78 岁、平均(65.19±8.15)岁,>60 岁 242 例、≤60 岁 74

例,发病部位:躯干 29 例、肢体 27 例、头面 260 例,肿瘤最大径>5 cm 60 例、≤5 cm 256 例,分化程度:低分化 110 例、中高分化 206 例,TNM 分期<sup>[10]</sup>: I ~ II 期 225 例、III 期 91 例,淋巴结转移:有转移 70 例、无转移 246 例。术中留取患者部分癌组织和癌旁组织(距离癌组织>3 cm,经病理检查为正常组织),冻存于液氮中。纳入标准:(1)年龄≥18 岁;(2)接受根治或姑息性切除手术;(3)术后病理诊断为 CSCC。排除标准:(1)非初次确诊,或术前已接受抗肿瘤治疗的患者;(2)妊娠及哺乳期妇女;(3)合并自身免疫性疾病、全身性感染;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)伴有鲍温样丘疹病、增殖性红斑、角化棘皮瘤等皮肤疾病;(6)严重心肝肾功能损害不适合手术者。剔除和脱落标准:(1)随访失访者;(2)自动退出研究者。本研究患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会批准(审批号:2018-01-037)。

### 1.2 方法

**1.2.1 miR-20a、miR-196a 相对表达水平检测** 取 50 mg 癌组织及其配对癌旁组织,镊子夹出组织并剪碎,加入上海碧云天生物技术有限公司提供的 Trizol 试剂 1 mL,混匀后提取组织总 RNA,取 1.0 μL 溶液使用紫外分光光度计[安捷伦科技(中国)有限公司,型号:Cary 5000 UV-Vis-NIR]测定 260 nm 和 280 nm 紫外波长吸光度,比值为 1.8~2.0 表示总 RNA 合格。再使用上海红荣微再生物工程技术有限公司

提供的 Takara 反转录试剂盒将总 RNA 反转录为互补 DNA, 反转录条件: 37 °C 30 min(反转录过程)、85 °C 1 min(反转录酶失活)、4 °C 永久(保存); 反应体系: 5×PrimerScript RT Master Mix 2.0 μL、总 RNA 1.0 μL、RNase Free dH2O 7.0 μL。最后使用实时荧光定量聚合酶链反应试剂盒[TB Green® Premix EX Taq™ III (Tli RNaseH Plus), 宝日医生物技术(北京)有限公司]将互补 DNA 进行扩增, 反应条件: 95 °C 10 s(预变性)、95 °C 5 s(变性)、60 °C 30 s(退火/延伸), 循环 40 次; 反应体系: TB Green Premix EX Taq (2×) 10.0 μL、互补 DNA 4.0 μL、正向引物和反向引物各 0.8 μL、RNase Free dH2O 4.4 μL, 共 20.0 μL。获得各标本达到荧光信号阈值(Ct)的循环数值, 用 $2^{-\Delta Ct}$  法计算 miR-20a、miR-196a 表达水平。引物由江苏苏州金唯智生物科技有限公司合成, 内参 U6 正向引物: 5'-GAGAGGAAGCCGAAAACACC-3', 反向引物: 5'-GCTTGGAAACATCCACATCG-3'; miR-20a 正向引物: 5'-CTTCCTGGTCAAGAACGCATT-3', 反向引物: 5'-TGAGGAGTATCCGGAAAGAG-3'; miR-196a 正向引物: 5'-GCCCTTCAACTGCAAATACT-3', 反向引物: 5'-TTGACATCTGAGTGGGTCTG-3'。

**1.2.2 随访** CSCC 患者术后通过门诊、电话等方式随访 5 年, 第 1 年每 3 个月随访 1 次, 后 4 年每 6 个月随访 1 次, 随访截至患者死于 CSCC 或随访终点(2023 年 1 月), 根据癌组织 miR-20a、miR-196a 表达水平的均值分为 miR-20a 高表达组(>均值)和 miR-20a 低表达组(<≤均值>)、miR-196a 高表达组(>均值)和 miR-196a 低表达组(<≤均值>)。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 $\chi^2$  检验。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用独立样本 t 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-t 检验。采用多因素 Logistic 回归分析影响 CSCC 患者预后不良的因素。采用 Kaplan-Meier 法绘制 CSCC 患者 5 年生存曲线, 生存情况比较采用 Log-rank $\chi^2$  检验。以 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 癌组织与癌旁组织中 miR-20a、miR-196a 表达水平比较** 癌组织中的 miR-20a 表达水平低于癌旁组织, miR-196a 表达水平高于癌旁组织, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 不同临床特征 CSCC 患者癌组织中 miR-20a、miR-196a 表达水平比较** 不同分化程度、TNM 分期及是否发生淋巴结转移 CSCC 患者的 miR-20a、miR-196a 表达水平比较, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 而在不同性别、年龄、发病部位、肿瘤最大径 CSCC 患者的 miR-20a、miR-196a 表达水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 癌组织与癌旁组织中 miR-20a、miR-196a 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组织来源	n	miR-20a	miR-196a
癌组织	316	0.80±0.15	0.94±0.24
癌旁组织	316	1.42±0.22	0.50±0.13
t		-41.392	28.656
P		<0.001	<0.001

表 2 不同临床特征 CSCC 患者癌组织中 miR-20a、miR-196a 表达水平比较

临床特征	n	miR-20a			miR-196a		
		$\bar{x} \pm s$	t/F	P	$\bar{x} \pm s$	t/F	P
性别			1.077	0.282			0.413 0.680
男	168	0.79±0.16			0.95±0.21		
女	148	0.81±0.17			0.94±0.22		
年龄			0.442	0.659			1.039 0.300
≥60 岁	242	0.80±0.20			0.96±0.21		
≤60 岁	74	0.81±0.16			0.93±0.24		
发病部位			0.139	0.870			1.389 0.251
躯干	29	0.82±0.11			0.97±0.23		
肢体	27	0.80±0.17			1.01±0.21		
头面	260	0.81±0.13			0.93±0.26		
肿瘤最大径			0.374	0.709			1.299 0.198
>5 cm	60	0.80±0.20			0.98±0.23		
≤5 cm	256	0.81±0.11			0.94±0.13		
分化程度			2.999	0.003			4.034 <0.001
低分化	110	0.76±0.13			1.02±0.17		

续表 2 不同临床特征 CSCC 患者癌组织中 miR-20a、miR-196a 表达水平比较

临床特征	n	miR-20a			miR-196a		
		$\bar{x} \pm s$	t/F	P	$\bar{x} \pm s$	t/F	P
中高分化	206	0.81±0.16			0.93±0.22		
TNM 分期			4.550	<0.001		3.945	<0.001
I ~ II 期	225	0.82±0.18			0.93±0.23		
III 期	91	0.73±0.15			1.04±0.21		
淋巴结转移情况			4.083	<0.001		4.345	<0.001
有	70	0.73±0.16			1.08±0.23		
无	246	0.81±0.14			0.94±0.24		

**2.3 不同预后患者的临床特征比较** 随访 5 年,316 例患者死亡 58 例(死亡组),生存 258 例(存活组),5 年总生存率为 81.65%(258/316)。死亡组低分化患者比例、TNM III 期患者比例、有淋巴结转移患者比例及癌组织中 miR-196a 表达水平均高于存活组,而癌组织中 miR-20a 表达水平低于存活组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 不同预后患者的临床特征比较

临床特征	死亡组 (n=58)	存活组 (n=258)	$\chi^2$	P
性别			0.115	0.735
男	32(55.17)	136(52.71)		
女	26(44.83)	122(47.29)		
年龄			0.785	0.376
>60 岁	47(81.03)	195(75.58)		
≤60 岁	11(18.97)	63(24.42)		
发病部位			0.119	0.942
躯干	6(10.34)	23(8.91)		
肢体	5(8.62)	22(8.53)		
头面	47(81.03)	213(82.56)		
肿瘤最大径			1.225	0.268
>5 cm	14(24.14)	46(17.83)		
≤5 cm	44(75.86)	212(82.17)		
分化程度			8.956	0.003
低分化	30(51.72)	80(31.01)		
中高分化	28(48.28)	178(68.99)		
TNM 分期			10.921	0.001
I ~ II 期	31(53.45)	194(75.19)		
III 期	27(46.55)	64(24.81)		

续表 3 不同预后患者的临床特征比较

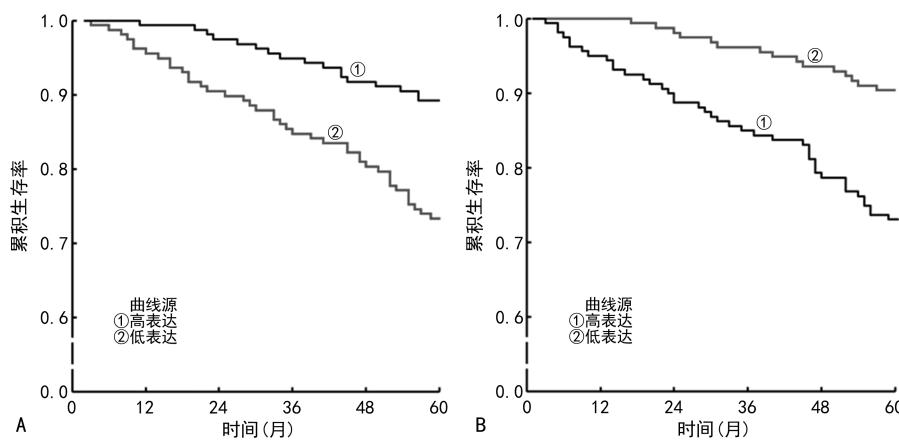
临床特征	死亡组 (n=58)	存活组 (n=258)	$\chi^2$	P
淋巴结转移情况			10.257	0.001
有	22(37.93)	48(18.60)		
无	36(62.07)	210(81.40)		
癌组织 miR-20a	0.71±0.14	0.82±0.15	-5.106	<0.001
癌组织 miR-196a	1.03±0.16	0.93±0.15	4.531	<0.001

**2.4 影响 CSCC 患者预后不良的多因素 Logistic 回归分析** 以 CSCC 患者预后(赋值:死亡=1,生存=0)为因变量,以表 3 中差异有统计学意义的项目(分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况、miR-20a、miR-196a)为自变量,建立多因素 Logistic 回归模型,结果显示:低分化、TNM 分期 III 期、发生淋巴结转移、miR-196a>0.94 为影响 CSCC 患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ ),而 miR-20a>0.80 为影响 CSCC 患者预后不良的独立保护因素( $P < 0.05$ )。见表 4。

**2.5 癌组织中 miR-20a、miR-196a 表达水平与 CSCC 患者生存期的关系** Kaplan-Meier 生存曲线分析结果显示,miR-20a 高表达组患者的生存曲线高于 miR-20a 低表达组患者(Log-rank  $\chi^2 = 4.152, P = 0.042$ ),miR-196a 高表达组患者的生存曲线低于 miR-196a 低表达组患者(Log-rank  $\chi^2 = 4.879, P = 0.027$ )。见图 1。miR-20a 高表达组患者 5 年生存率为 89.87%(142/158),明显高于 miR-20a 低表达组患者的 73.42%(116/158);miR-196a 高表达组患者 5 年生存率为 73.13%(117/160),明显低于 miR-196a 低表达组患者的 90.38%(141/156)。

表 4 影响 CSCC 患者预后的多因素 Logistic 回归分析

变量	赋值	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR	OR 的 95%CI
分化程度	低分化=1,中高分化=0	1.207	0.577	4.368	0.037	3.343	1.078~10.365
TNM 分期 III 期	III 期=1, I ~ II 期=0	1.168	0.439	7.084	0.008	3.127	1.361~7.604
淋巴结转移	是=1,否=0	1.250	0.542	5.325	0.021	3.492	1.207~10.100
miR-20a	>0.80=1,≤0.80=0	-1.184	0.493	5.770	0.016	0.306	0.116~0.804
miR-196a	>0.94=1,≤0.94=0	1.049	0.452	5.390	0.020	2.854	1.178~6.919



A 为 miR-20a; B 为 miR-196a。

图 1 CSCC 患者癌组织中 miR-20a 与 miR-196a 不同表达水平患者的 Kaplan-Meier 生存曲线

### 3 讨 论

CSCC 是角质形成细胞来源的一种皮肤恶性肿瘤,皮肤作为人体最大器官和首道生理防线,易由紫外线照射、免疫抑制、感染、化学致癌物、遗传病、慢性溃疡、烧伤瘢痕、电离辐射暴露等因素引起皮肤癌变<sup>[10]</sup>。手术切除肿瘤病灶是 CSCC 患者最有效的治疗方法,尽管绝大多数 CSCC 患者能通过手术成功治愈,但仍有部分患者术后复发,且由于其侵袭能力较高,极易浸润生长突破基底膜后侵犯深层皮肤或其他器官/部位,发展为高危和极高危型,导致患者预后不良<sup>[11-12]</sup>。尽管近年来单克隆抗体、酪氨酸激酶抑制剂等靶向治疗药物和抗程序性细胞死亡受体 1、程序性细胞死亡受体 1 配体 1、细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4 抗体等免疫治疗药物取得一定进展,但仅有部分 CSCC 患者受益,高危和极高危型患者预后仍然较差<sup>[3]</sup>。因此还需深入探索评估 CSCC 进展和预测不良预后的分子标志物。

miRNA 是一组非编码单链 RNA,已被发现通过翻译抑制和信使 RNA 裂解来调节内源性基因的表达,在 CSCC 细胞增殖、分化、侵袭、血管生成、凋亡等过程发挥重要作用<sup>[4]</sup>。miR-20a 定位于人染色体 13q31.3,是 miR-17-92 簇中一员,既往研究表明 miR-20a 能通过抑制炎症反应参与多种炎症疾病过程<sup>[13]</sup>。有研究发现,miR-20a 还参与多种肿瘤疾病,如 miR-20a 在甲状腺乳头状瘤中高表达,能靶向下调 RNA 结合基序蛋白 38 促进甲状腺乳头状瘤细胞迁移和侵袭<sup>[14]</sup>;miR-20a 在乳腺癌中低表达,上调 miR-20a 表达水平能靶向下调高迁移率族蛋白 A2 抑制乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭和促进凋亡<sup>[15]</sup>。以上研究提示 miR-20a 在不同肿瘤中发挥促癌或抑癌作用。有研究报道,miR-20a 表达水平在 CSCC 组织和细胞中低表达,上调 miR-20a 表达水平能抑制 CSCC 恶性进程<sup>[16]</sup>。杨海北等<sup>[17]</sup>和 SELVEN 等<sup>[18]</sup>指出,miR-20a 异常表达与膀胱癌和结直肠癌患者预后独立相关。因此推测 miR-20a 可能影响 CSCC 患者预后。本研

究结果显示,CSCC 组织中 miR-20a 表达水平下调,且在不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况的 CSCC 患者癌组织中表达水平存在显著差异( $P < 0.05$ ),提示 miR-20a 低表达可能参与 CSCC 进程、进展。分析其原因可能与 miR-20a 能靶向 LIM 结构域激酶 1 有关,LIM 结构域激酶 1 作为一种活性激酶,能通过磷酸化肌动蛋白解聚因子“丝切蛋白”,改变细胞骨架以促进肿瘤上皮-间质转化,赋予肿瘤更强的侵袭和转移能力<sup>[19]</sup>。miR-20a 表达下调会导致 LIM 结构域激酶 1 高表达,引起 CSCC 细胞上皮-间质转化,进而促进 CSCC 细胞侵袭、迁移<sup>[16]</sup>。

miR-196a 是由同源盒家族基因转录而来的 miRNA,基于同源异形盒家族与恶性肿瘤的关系,近年来大量研究也显示 miR-196a 参与恶性肿瘤发生、发展过程<sup>[20]</sup>。如 miR-196a 在食管癌中高表达,能靶向抑制 TET 甲基胞嘧啶双加氧酶 2,促进食管癌细胞增殖和迁移<sup>[21]</sup>;miR-196a 在骨肉瘤中低表达,能靶向下调同源盒 B6,抑制骨肉瘤细胞的增殖和迁移<sup>[22]</sup>。有研究报道,miR-196a 在 CSCC 组织和细胞中高表达,下调 miR-196a 表达水平能抑制 CSCC 恶性进程。因此推测其表达水平可能与 CSCC 患者预后有关<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,CSCC 组织中 miR-196a 表达水平上调,且在不同分化程度、TNM 分期、淋巴结转移情况的 CSCC 中表达存在显著差异( $P < 0.05$ ),提示 miR-196a 高表达可能参与 CSCC 发生、发展过程,其原因可能是 miR-196a 高表达会导致肿瘤坏死因子-α 表达降低,抑制肿瘤坏死因子-α 介导的促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤血管生成、促进免疫细胞增殖分化等抗癌作用,增强 CSCC 细胞生存能力而促进其恶性发展<sup>[24]</sup>。本研究进一步通过随访分析 miR-20a、miR-196a 表达水平与 CSCC 患者预后的关系发现,miR-20a 高表达组与 miR-196a 低表达组 CSCC 患者 5 年总生存率分别高于 miR-20a 低表达组与 miR-196a 高表达组 CSCC 患者。且 miR-20a 高表达可降低 CSCC 患者死亡风险,而 miR-196a 高表达会增加 CSCC 患

者死亡风险。分析原因可能是 miR-20a 高表达能减少 CSCC 细胞上皮-间质转化,抑制其恶性进程<sup>[25]</sup>,因此 miR-20a 高表达 CSCC 患者 5 年总生存率更高,死亡风险更低;而 miR-196a 高表达会抑制肿瘤坏死因子- $\alpha$  介导的抗癌作用,导致 CSCC 细胞持续增殖、分化、迁移和侵袭<sup>[24]</sup>,因此 miR-196a 高表达 CSCC 患者 5 年总生存率更低,死亡风险更高。

综上所述,CSCC 组织中 miR-20a 表达水平降低,miR-196a 表达水平升高,且 miR-20a 和 miR-196a 与分化程度、TNM 分期和淋巴结转移情况有关,是影响 CSCC 患者预后不良的独立危险因素,二者可能成为预测 CSCC 患者预后不良的新型生物标志物。但本研究为单中心研究,存在局限性,后续还需多中心研究进一步验证。

## 参考文献

- [1] 中华医学会皮肤性病学分会皮肤肿瘤研究中心,中国医师协会皮肤科医师分会皮肤肿瘤学组. 皮肤鳞状细胞癌诊疗专家共识(2021)[J]. 中华皮肤科杂志,2021,54(8):653-664.
- [2] 胡新红,曹天宇,吕雅洁,等. miR-20a 靶向 CCND1 作用 PI3K/AKT 信号通路抑制皮肤鳞状细胞癌的发展[J]. 现代生物医学进展,2023,23(18):3416-3424.
- [3] 邢天娇,李东霞. 皮肤鳞状细胞癌的发病机制及治疗进展[J]. 医学综述,2020,26(19):3837-3842.
- [4] 王佳荣,李东霞. 微小 RNA 在皮肤鳞状细胞癌中的研究进展[J]. 临床皮肤科杂志,2023,52(5):317-320.
- [5] 刘海军,王杰,申珈馨,等. miR-20a-5p 通过下调 HOXB13 基因表达抑制肺癌细胞系 A549 增殖[J]. 南方医科大学学报,2022,42(4):568-574.
- [6] 白国栋,颜谭,王凯斌,等. miR-20a 靶向调控 MICA 对乳腺癌细胞恶性生物学行为及 IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  的影响[J]. 局解手术学杂志,2022,31(12):1052-1056.
- [7] 王宝军,周爱萍,周红. 长链非编码 RNA GAS5 调控 miR-196a 抑制胃癌细胞增殖,诱导凋亡及放射增敏的机制[J]. 中国老年学杂志,2021,41(4):853-857.
- [8] 李瑞芳,南欣荣,闫星泉. 长链非编码 RNA PCBP1-AS1 下调微 RNA-196a 抑制口腔鳞癌细胞增殖、迁移及侵袭[J]. 中华生物医学工程杂志,2021,27(1):62-65.
- [9] PATIL S,WARNAKULASURIYA S. Blood-based circulating microRNAs as potential biomarkers for predicting the prognosis of head and neck cancer: a systematic review[J]. Clin Oral Investig,2020,24(11):3833-3841.
- [10] AMIN M B,EDGE S B,GREENE F L,et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer,2017:142-152.
- [11] STRATIGOS A J,GARBE C,DESSINIOTI C,et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: part 2. treatment[J]. Eur J Cancer,2020,128:83-102.
- [12] 刘婷,徐立斌. 皮肤鳞状细胞癌的诊疗现状及展望[J]. 中国医师进修杂志,2022,45(4):293-297.
- [13] HUANG W,WU X Y,XIANG S X,et al. Regulatory mechanism of miR-20a-5p expression in cancer[J]. Cell Death Discov,2022,8(1):262.
- [14] ZHANG X Z,ZHANG X J,JIA Q,et al. LncRNA CALML3-AS1 suppresses papillary thyroid cancer progression via sponging miR-20a-5p/RBM38 axis[J]. BMC Cancer,2022,22(1):344.
- [15] 郭晨明,罗志文,孔涵,等. LncRNA XIST 通过 miR-20a-5p/HMGA2 轴调控乳腺癌细胞增殖,迁移,侵袭和凋亡的机制[J]. 实用临床医药杂志,2023,27(5):61-66.
- [16] ZHOU J D,LIU R,LUO C Q,et al. MiR-20a inhibits cutaneous squamous cell carcinoma metastasis and proliferation by directly targeting LIMK1[J]. Cancer Biol Ther,2014,15(10):1340-1349.
- [17] 杨海北,王卫生,桂俊卿,等. 膀胱癌组织 miR-20a-5p, NR4A3 表达及其与患者临床病理特征,预后的关系[J]. 疑难病杂志,2023,22(5):464-468.
- [18] SELVEN H,ANDERSEN S,PEDERSEN M I,et al. High expression of miR-17-5p and miR-20a-5p predicts favorable disease-specific survival in stage I—III colon cancer[J]. Sci Rep,2022,12(1):7080.
- [19] 黄启璐,吴爱兵,杨志雄. LIM 激酶及其抑制剂的研究进展[J]. 海南医学,2020,31(10):1317-1320.
- [20] 辛鹤,王传卓. microRNA-196 a 与肿瘤相关性的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志,2018,32(1):42-46.
- [21] HU C M,PENG J,LV L,et al. MiR-196a promotes the proliferation and migration of esophageal cancer via the UHRF2/TET2 axis[J]. Mol Cell Biochem,2022,477(2):537-547.
- [22] HUANG H J,LU D J,LI K L,et al. Hsa\_circ\_0007031 promotes the proliferation and migration of osteosarcoma cells by sponging miR-196a-5p to regulate the HOXB6 [J]. Biochem Pharmacol,2023,214:115667.
- [23] ZHANG W,YANG X W,LV J P,et al. Research on correlations of miR-196a expression with progression and prognosis of cutaneous squamous cell carcinoma[J]. Clin Cosmet Investig Dermatol,2022,15:97-105.
- [24] SINGH A,WILLEMS E,SINGH A,et al. Ultraviolet radiation-induced tumor necrosis factor alpha, which is linked to the development of cutaneous SCC, modulates differential epidermal microRNAs expression[J]. Oncotarget,2016,7(14):17945-17956.
- [25] 许文,刘绪宏,刘华. 下调 HOXA-AS2/miR-20a 通路促进皮肤鳞癌细胞凋亡并抑制其侵袭迁移[J]. 第三军医大学学报,2020,42(20):2003-2011.