

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.03.036

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201130.1126.008.html\(2020-11-30\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201130.1126.008.html(2020-11-30))

## PFN2 基因在恶性肿瘤中的研究进展\*

侯晓贞<sup>1,2</sup>综述,任铁军<sup>2△</sup>审校

(1. 新乡医学院研究生院,河南新乡 453000;2. 河南省洛阳市中心医院肿瘤内科 471000)

**[摘要]** 肌动蛋白结合蛋白 2(PFN2)基因是进化上高度保守的一个基因,其编码的蛋白是一种常见的肌动蛋白结合蛋白单体,在细胞的运动、细胞的分裂、神经元的分化和突触的可塑性中起着重要的作用。近年来,PFN2 与多种肿瘤的相关性得到了广泛研究,目前越来越多的研究证实 PFN2 基因参与了乳腺癌、食管鳞癌、肺癌、头颈部鳞癌、结直肠癌等恶性肿瘤的发生、发展、侵袭和转移的过程。该文总结 PFN2 在多种肿瘤中的表达情况和临床意义,并归纳其参与肿瘤发生、发展的相关机制,揭示其在肿瘤治疗中的潜在价值。

**[关键词]** 微丝蛋白质类;肿瘤;基因;综述

**[中图法分类号]** R735.1

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2021)03-0520-04

## Advances in PFN2 gene in malignant tumors\*

HOU Xiaozhen<sup>1,2</sup>,REN Tiejun<sup>2△</sup>

(1. School of Graduate, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453000, China;

2. Department of Oncology, Luoyang Central Hospital, Luoyang, Henan 471000, China)

**[Abstract]** Actin binding protein 2 (PFN2) is a highly conserved gene that encodes a common actin binding protein monomer that plays an important role in cell movement, cell division, neuronal differentiation and synaptic plasticity. In recent years, the correlation between PFN2 and a variety of tumors has been extensively studied. At present, more and more studies have confirmed that PFN2 gene is involved in the occurrence, development, invasion and metastasis of breast cancer, esophageal squamous cell carcinoma, lung cancer, head and neck squamous cell carcinoma, colorectal cancer and other malignant tumors. This article summarizes the expression and clinical significance of PFN2 in a variety of tumors, and its related mechanisms involved in tumor development, reveals its potential value in tumor therapy.

**[Key words]** microfilament proteins; neoplasms; genes; review

肌动蛋白结合蛋白(Profilin)分子量为 12~15×10<sup>3</sup>,最初从小牛胸腺中分离出来,随后在阿米巴、酵母、苍蝇和植物中均被发现<sup>[1]</sup>。尽管 Profilin 最初被鉴定为 G-肌动蛋白(G-actin)隔离蛋白,但近来研究表明,Profilin 既可通过隔离 G-actin 来抑制肌动蛋白细丝的自发成核/聚合,并通过与 EnA/VASP、Formins 和依赖 Arp2/3 的 WASP/WAVE 家族相互作用来促进肌动蛋白细丝的成核和伸长,与多种肌动结合蛋白相互作用,成为肌动蛋白动力学的关键调节因子<sup>[2]</sup>。另一方面,Profilin 还可通过催化二磷酸腺苷(ADP)到三磷酸腺苷-G 肌动蛋白(ATP-G-actin)的交换,将 G-actin 上的 ADP-ATP 交换加速 1 000 倍,从而补充细胞中的三磷酸腺苷-肌动蛋白(ATP-actin)池<sup>[3]</sup>。除了加速肌动蛋白单体上的核苷酸交换外,在

封闭蛋白解离后,Profilin 还可以促进自由端的细丝伸长,游离的细丝末端与肌动蛋白结合域缔合,而与其结合的肌动蛋白被释放并添加到细丝中,通过这种机制,Profilin 可以使肌动蛋白单体转移到细丝中,并促进肌动蛋白聚合<sup>[1]</sup>。除了肌动蛋白、多聚脯氨酸和磷脂酰肌醇结合结构域之外,Profilin 还可能影响微管动力学,从而在调节细胞骨架整合方面发挥重要作用<sup>[3]</sup>。

虽然 Profilin 家族在进化上高度保守的,但不同物种之间和来自同一生物体的不同 Profilin 之间的序列同源性却很低。Profilin-1(PFN1)和 Profilin-2(PFN2)作为哺乳动物细胞中最常见的 Profilin,显示出相似的肌动蛋白单体结合特性。细胞的生命活动,如运动、分裂和内吞都依赖于肌动蛋白细胞骨架的动态重塑,PFN2 作为一种肌动蛋白单体,可以调节肌动蛋白的聚

\* 基金项目:河南省医学科技攻关计划(2018020908)。 作者简介:侯晓贞(1989—),住院医师,硕士,主要从事消化道肿瘤研究。 △ 通信作者,E-mail:1535750454@qq.com。

合动力学,导致细胞骨架发生变化,从而积极参与多种生物体的发育的早期阶段、细胞生长和运动等几个生物学过程<sup>[4]</sup>。近年来的肿瘤学研究表明,异常表达的 PFN2 基因参与人体多种器官、组织肿瘤的形成和发展过程,可能参与了恶性肿瘤细胞的增殖、凋亡、侵袭、转移及肿瘤血管生成过程,并因所在组织和器官的不同而可能表现出癌基因或抑癌基因这两种截然相反的作用。

### 1 Profilin 家族的组成与主要功能

大多数低级真核生物,如酵母,只有 1 个编码 Profilin 的基因。PFN1 首先在牛非肌肉肌动蛋白的纯化提取物中被鉴定为 G-肌动蛋白结合蛋白<sup>[3]</sup>。目前为止,在哺乳动物中,Profilin 家族由普遍表达的 PFN1、脑特异的 PFN2、睾丸特异的 Profilin-3(PFN3)和 Profilin-4(PFN4)组成,其中 PFN1 和 PFN2 是其亚型<sup>[5]</sup>。

PFN1 在哺乳动物的所有胚胎阶段均表达,存在于成年小鼠除骨骼肌之外的所有类型的细胞中,其可以调节细胞骨架重塑,是施万(Schwann)细胞中板状伪足形成所必需的,也是髓鞘形成的关键,从而在动作电位的传播和神经系统的正常功能中起重要作用,而大脑中 PFN1 的失调可能导致精神异常<sup>[6]</sup>。最近的研究表明 PFN1 在肝细胞癌<sup>[7]</sup>、乳腺癌<sup>[8]</sup>中具有促凋亡作用,例如,PFN1 通过抑制 NF- $\kappa$ B 和上调 p53 而使乳腺癌细胞对阿霉素、长春新碱和紫杉醇诱导的凋亡敏感<sup>[8]</sup>。

在羊膜动物中,已经鉴定了两种可变剪接的 PFN2 变体(PFN2a 和 PFN2b),PFN2a 是在神经元中表达的主要同种型,在小鼠海马神经元中发现 PFN2a 通过调节肌动蛋白的稳定性来调节神经的发生,在大脑的发育中发挥了重要作用<sup>[6]</sup>。LI 等<sup>[9]</sup>发现 PFN2a 也可通过 p53 途径在肌原发育中起调控作用。JUNEJA 等<sup>[10]</sup>研究提示 PFN2 在 2 型腓骨肌萎缩症(Charcot-Marie-Tooth type 2, CMT2)发病机制和疾病进展中的作用,可作为 CMT2 的新生物标志物。LUSCIETI 等<sup>[11]</sup>在小鼠脑中鉴定了 PFN2 mRNA 有 1 个功能保守的 3'UTR 铁反应元件,PFN2 蛋白是 1 种新的铁调蛋白铁相互作用转录本,改变膜运输和内吞途径的关键调节因子(如 PFN2)的表达会改变细胞水平的铁代谢,并影响身体铁的动态平衡。PFN2 最近被证明在来自不同组织(包括肺<sup>[12]</sup>、结直肠<sup>[13]</sup>和食管<sup>[14]</sup>)的癌细胞迁移和增殖中起重要作用,PFN2 的这些不同作用表明,它的表达不限于神经系统,还参与多种细胞生物学过程和细胞骨架的调节。PFN2b 是一种罕见的亚型,其 mRNA 可在有限数量的成人组织(主要位于肾脏)中检测到<sup>[6]</sup>。

### 2 PFN2 在肿瘤中表达的临床意义

PFN2 蛋白的高表达与食管鳞状细胞癌的浸润深度和淋巴结转移呈正相关,且是独立的不良预后因素,提示 PFN2 可作为预后标志物的潜在价值<sup>[14]</sup>。JIANG 等<sup>[15]</sup>发现 PFN2 在乳腺癌中表达上调,PFN2 的上调可

以增强体内和体外乳腺癌细胞的侵袭,且与不良预后相关。ZHAO 等<sup>[16]</sup>研究发现敲除 PFN2 能够抑制骨肉瘤细胞的迁移和侵袭能力。LIU 等<sup>[17]</sup>通过生物信息学分析发现 PFN2 的高表达可能是头颈部鳞癌总体生存率较差的有价值的预测指标。综合看来,PFN2 在肿瘤中的表达状态与多种临床病理因素具有明显的相关性,这有望成为肿瘤治疗和预后判断的生物标志物。

### 3 PFN2 基因在恶性肿瘤发生、发展中的作用

PFN2 基因定位于第 3 号染色体 25.1 区域,KEGG 数据库(<https://www.kegg.jp>)分析表明,PFN2 通过促进肌动蛋白聚合、应力纤维和板状伪足的形成,从而促进细胞迁移。PFN2 可能参与不同信号通路的调节,例如 PI3K/Akt<sup>[18]</sup>和 TGF- $\beta$ /Smad<sup>[12]</sup>信号传导通路,从而导致不同的生物学后果。其中,PFN2 的表达在头颈部鳞癌<sup>[18]</sup>、非小细胞肺癌<sup>[12]</sup>、乳腺癌<sup>[15]</sup>、食管癌<sup>[14]</sup>和骨肉瘤<sup>[16]</sup>中上调,与促进肿瘤细胞的侵袭和迁移相关。KIM 等<sup>[13]</sup>研究表明,PFN2 过表达可以诱导上皮间充质转换(epithelial mesenchymal transition, EMT)从而增强 HT29 人结直肠干细胞的侵袭和迁移能力。然而 ZHANG 等<sup>[19]</sup>在转移性结直肠癌中的研究却发现发现了相反的结果,即 PFN2 的低表达与结直肠癌中增强的 EMT 过程相关。PFN2 在恶性肿瘤进展中主要发挥以下 3 方面作用。

#### 3.1 影响肿瘤细胞增殖、凋亡及肿瘤干细胞的自我更新能力和干性

恶性肿瘤的发生是细胞过度增殖的结果。传统的抗肿瘤药物包括烷化剂、抗代谢类、铂类及植物类药物等则是基于细胞增殖周期中各时相(G<sub>1</sub>、S、G<sub>2</sub>、M 期)的作用靶点不同来发挥抗肿瘤作用。TANG 等<sup>[12]</sup>研究发现,PFN2 过表达和敲低分别明显增加和抑制非小细胞肺癌细胞的集落形成能力,PFN2 通过表观遗传机制增强 Smad2 和 Smad3 的转录激活,从而激活 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路,而 Smad2 和 Smad3 过表达则补救了 PFN2 敲低对非小细胞肺癌细胞软琼脂集落形成的抑制作用。在 ZHOU 等<sup>[18]</sup>对头颈部鳞癌的研究中,通过 CCK-8 实验检测中发现 PFN2 的敲低明显减慢了头颈部鳞癌细胞的增殖,随后又利用克隆形成实验对 CCK-8 实验结果进行了补充,即克隆形成实验显示了在 PFN2 敲除的头颈部鳞癌细胞中,其集落形成能力明显较低。他们还发现 PFN2 的敲低抑制了其下游 PI3K/Akt/ $\beta$ -catenin 信号通路中 Akt 在 Ser473 和 Thr308 位点的磷酸化及  $\beta$ -catenin 的表达,而在 PFN2 高表达的细胞头颈部鳞癌中获得了相反的结果; $\beta$ -catenin 在细胞质中的积累促进下游靶基因的转录,这些基因在细胞增殖、迁移和侵袭中至关重要,表明 PFN2 可能通过 PI3K/Akt/ $\beta$ -catenin 信号通路潜在地调节头颈部鳞癌细胞的增殖。ZHAO 等<sup>[16]</sup>在骨肉瘤细胞中转染 si-

PFN2 后,PFN2 的 mRNA 和蛋白水平明显降低,随后通过 MTT 实验探讨了敲除 PFN2 对骨肉瘤细胞增殖的影响,结果显示骨肉瘤细胞的增殖能力明显减低。

细胞凋亡可以维持机体内环境稳定,保证了机体的健康,凋亡减弱与肿瘤的发生、发展和转移密切相关。ZHOU 等<sup>[18]</sup>使用 RNA 干扰技术,以 shRNA 干扰鳞癌头颈部细胞中 PFN2 的表达,发现 PFN2 低表达明显抑制由顺铂诱导的头颈部鳞癌细胞的凋亡,这与其调节头颈部鳞癌细胞增殖的能力是一致的。

肿瘤干细胞具有自我更新并多向分化和极强的致瘤能力,对肿瘤生长、转移及复发有着重要作用。KIM 等<sup>[13]</sup>在人结直肠癌干细胞中通过干扰 PFN2 的表达,在球形成实验中发现 PFN2 的高表达增强了人结直肠癌干细胞球的形成能力,而 PFN2 的敲低则降低了细胞球的数量,表明 PFN2 直接参与了肿瘤干细胞的自我更新能力。Western blot 结果表明 PFN2 的过表达和敲低分别增强和抑制人结直肠癌干细胞中干性标志物 CD133 和  $\beta$ -catenin 的表达,而干性标志物 SOX2 的表达则受到 PFN2 敲低的影响。

### 3.2 影响肿瘤的浸润和转移

浸润和远处转移是恶性肿瘤的主要特征之一,肿瘤细胞获得迁移表型通常与肌动蛋白细胞骨架的破坏有关。EMT 是实体恶性肿瘤浸润转移的重要途径<sup>[20-21]</sup>,最近被发现在肿瘤免疫抑制和免疫逃逸中其重要作用<sup>[22]</sup>。细胞收缩性增强和肌动蛋白应力性纤维形成是 EMT 的特征。在 EMT 过程中,细胞表面上皮标志物 E-钙黏蛋白和细胞角蛋白的表达降低,间质性蛋白如波形蛋白、N-钙黏蛋白、纤连蛋白等表达上调,导致上皮细胞失去极性,获得转移和侵袭的能力<sup>[23]</sup>。

CUI 等<sup>[14]</sup>证实在食管鳞状细胞癌中,PFN2 的表达与其淋巴结转移和浸润深度呈正相关,在体外培养的 PFN2-siRNA 转染的食管鳞癌细胞中,E-钙黏蛋白的表达上调,波形蛋白的表达下降,从而削弱了 EMT 过程,导致细胞迁移和侵袭能力的减弱。

作为一种研究较多的信号通路,TGF- $\beta$  信号转导通路对 EMT 的影响已经得到广泛证实<sup>[24-26]</sup>。TANG 等<sup>[12]</sup>在非小细胞肺癌细胞的研究中发现,PFN2 的高表达明显增强了肺癌细胞中 TGF- $\beta$ 1 诱导的 EMT 的转录因子 E 盒结合锌指蛋白 1(ZEB1)和 N-钙黏蛋白的表达,同时减弱了 E-钙黏蛋白的表达;同样,PFN2 的敲低则明显抑制了 TGF- $\beta$  诱导的 N-钙黏蛋白和 ZEB1 的表达,增强了 E-钙黏蛋白的表达。以上结果表明,PFN2 通过激活 TGF- $\beta$ 1 诱导的 EMT 从而促进肺癌细胞的迁移和侵袭。LING 等<sup>[27]</sup>为了探索 PFN2 促肿瘤作用的分子机制,在三阴性乳腺癌细胞系中评估了随 PFN2 表达状态改变的 EMT 相关标志物,结果发现在 PFN2 过表达的三阴性乳腺癌细胞系中,间充质标志物 N-钙黏

蛋白、TGF- $\beta$ 1、Slug 和 Snail 被上调,反之则相反,表明 PFN2 对三阴性乳腺癌细胞的迁移和侵袭能力具有积极影响。因此,PFN2 促进肿瘤的浸润和转移过程可能是通过促进肿瘤的 EMT 来实现的。

LIU 等<sup>[8]</sup>采用侵袭性导管癌组织芯片技术,发现 PFN2 在淋巴结转移的乳腺癌组织中表达明显增加,双荧光素酶报告基因检测显示 PFN2 mRNA 30-UTR 区域的 UAGGG 序列与 hnRNPA2/B1 结合后,PFN2 mRNA 下调,敲除 PFN2 可明显降低乳腺癌细胞的迁移和侵袭。

### 3.3 影响肿瘤的血管生成

新血管的形成或血管生成是恶性肿瘤生长和转移的重要组成部分。在非小细胞肺癌中发现,PFN2 过表达或敲低分别明显上调或降低血管内皮生长因子的表达,从而影响肿瘤的生长和转移<sup>[12]</sup>。CAO 等<sup>[28]</sup>揭示了 PFN2 通过癌症衍生的外泌体增加了肿瘤微环境中肿瘤血管的生成,从而促进小细胞肺癌的生长。

## 4 总 结

以往对于 Profilin 家族的研究主要集中在 PFN1 上,证实了其在肿瘤增殖和转移过程中的重要作用,这也为 Profilin 家族在肿瘤学领域的研究提供了切入点,而 PFN2 基因在恶性肿瘤的发展、转移等方面均有着重要的作用。PFN2 在不同的恶性肿瘤发生、发展过程中的作用也不完全相同,其在肺癌中的高表达可以促进肺癌细胞的增殖及迁移,诱导肿瘤血管生成,增加肿瘤细胞所必需的营养成分,从而促进肿瘤的生长;而在口腔鳞癌中却抑制肿瘤细胞的侵袭等,引起这一差异的具体机制仍有待于进一步研究。

综上所述,肿瘤发生、发展及转移是一个复杂的过程,加强对 PFN2 的深入研究,了解其在不同肿瘤细胞中的表达情况,探索研究其对肿瘤细胞及其微环境的作用机制,将会为肿瘤的分子诊断标准和判断疾病预后等提供更加重要的价值。随着人们对 PFN2 的进一步深入研究,会为肿瘤的早期预防、早期诊断及针对性的靶向治疗提供新的思路和方法。

## 参考文献

- [1] WITKE W. The role of profilin complexes in cell motility and other cellular processes[J]. Trends Cell Biol,2004,14(8):461-469.
- [2] FERRON F,REBOWSKI G,LEE S H,et al. Structural basis for the recruitment of profilin-actin complexes during filament elongation by Ena/VASP[J]. EMBO J,2007,26(21):4597-4606.
- [3] PINTO-COSTA R,SOUSA M M. Profilin as a dual regulator of actin and microtubule dynamics[J].



- Cytoskeleton (Hoboken), 2020, 77(3):76-83.
- [4] WALTER L M, FRANZ P, LINDNER R, et al. Profilin2a-phosphorylation as a regulatory mechanism for actin dynamics [J]. *FASEB J*, 2020, 34(2):2147-2160.
- [5] PANDEY D K, CHAUDHARY B. Evolutionary expansion and structural functionalism of the ancient family of profilin proteins [J]. *Gene*, 2017, 626:70-86.
- [6] ROCKWELL A L, HONGAY C F. The m(6)A Dynamics of Profilin in Neurogenesis [J]. *Front Genet*, 2019, 10:987.
- [7] WANG Z, SHI Z, ZHANG L, et al. Profilin 1, negatively regulated by microRNA-19a-3p, serves as a tumor suppressor in human hepatocellular carcinoma [J]. *Pathol Res Pract*, 2019, 215(3):499-505.
- [8] LIU Y, LI H, LIU F, et al. Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein A2/B1 is a negative regulator of human breast cancer metastasis by maintaining the balance of multiple genes and pathways [J]. *EBioMedicine*, 2020, 51:102583.
- [9] LI H, HOU L, ZHANG Y, et al. PFN2a suppresses C2C12 myogenic development by inhibiting proliferation and promoting apoptosis via the p53 pathway [J]. *Cells*, 2019, 8(9):959.
- [10] JUNEJA M, AZMI A, BAETS J, et al. PFN2 and GAMT as common molecular determinants of axonal charcot-marie-tooth disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018, 89(8):870-878.
- [11] LUSCIETI S, GALY B, GUTIERREZ L, et al. The actin-binding protein profilin 2 is a novel regulator of iron homeostasis [J]. *Blood*, 2017, 130(17):1934-1945.
- [12] TANG Y, DING W, GUO X, et al. Epigenetic regulation of Smad2 and Smad3 by profilin-2 promotes lung cancer growth and metastasis [J]. *Nat Commun*, 2015, 6:8230.
- [13] KIM M J, LEE Y S, HAN G Y, et al. Profilin 2 promotes migration, invasion, and stemness of ht29 human colorectal cancer stem cells [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2015, 79(9):1438-1446.
- [14] CUI X, ZHANG S, XU Y, et al. Pfn2, a novel marker of unfavorable prognosis, is a potential therapeutic target involved in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1):137.
- [15] JIANG M, QIU N, XIA H, et al. Long noncoding rna foxd2as1/mir1505p/pfn2 axis regulates breast cancer malignancy and tumorigenesis [J]. *Int J Oncol*, 2019, 54(3):1043-1052.
- [16] ZHAO Z Y, ZHAO Y C. Long non-coding RNA TUG1 regulates the progression and metastasis of osteosarcoma cells via miR-140-5p/PFN2 axis [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(22):9781-9792.
- [17] LIU J, WU Y, WANG Q, et al. Bioinformatic analysis of PFN2 dysregulation and its prognostic value in head and neck squamous carcinoma [J]. *Future Oncol*, 2018, 14(5):449-459.
- [18] ZHOU K, CHEN J, WU J, et al. Profilin 2 promotes proliferation and metastasis of head and neck cancer cells by regulating PI3K/Akt/ $\beta$ -catenin signaling pathway [J]. *Oncol Res*, 2019, 27(9):1079-1088.
- [19] ZHANG H, YANG W, YAN J, et al. Loss of profilin 2 contributes to enhanced epithelial-mesenchymal transition and metastasis of colorectal cancer [J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3):1118-1128.
- [20] INAN S. Cell signaling pathways related to epithelial mesenchymal transition in cancer metastasis [J]. *Crit Rev Oncog*, 2019, 24(1):47.
- [21] WU Q, WANG J, LIU Y. Epithelial cell adhesion molecule and epithelial-mesenchymal transition are associated with vasculogenic mimicry, poor prognosis, and metastasis of triple negative breast cancer [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2019, 12(5):1678-1689.
- [22] JIANG Y. Communication between EMT and PD-L1 signaling: new insights into tumor immune evasion [J]. *Cancer Lett*, 2020, 468:72-81.
- [23] YUAN F L, SUN Z L, FENG Y, et al. Epithelial-mesenchymal transition in the formation of hypertrophic scars and keloids [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12):21662-21669.
- [24] YE D, ZHU J, ZHAO Q, et al. LMP1 up-regulates calreticulin to induce epithelial-mesenchymal transition via TGF- $\beta$ /Smad3/NRP1 pathway in nasopharyngeal carcinoma cells [J]. *J Cancer*, 2020, 11(5):1257-1269.

- and hypopharyngeal cancer[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2018, 26(7): e79-85.
- [35] 张再兴, 周尚清. PD-1、PD-L1 在喉癌中的表达及临床意义[J]. *重庆医学*, 2018, 47(5): 635-637.
- [36] 曹平平, 崔永华, 刘争, 等. 喉癌组织中 PD-L1 的表达及意义[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2008, 22(24): 1115-1116.
- [37] WANG Y Q, CHEN Y P, ZHANG Y, et al. Prognostic significance of tumor-infiltrating lymphocytes in nondisseminated nasopharyngeal carcinoma: a large-scale cohort study[J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(12): 2558-2566.
- [38] CAO C, WEI Q, TANG X, et al. PD-1 and PD-L1 in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: substudy of a randomized phase III trial [J]. *Head Neck*, 2018, 41(5): 1427-1433.
- [39] JIANG F, YU W, ZENG F, et al. PD-1 high expression predicts lower local disease control in stage IV M<sub>0</sub> nasopharyngeal carcinoma [J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 503.
- [40] LV J W, LI J Y, LUO L N, et al. Comparative safety and efficacy of anti-PD-1 monotherapy, chemotherapy alone, and their combination therapy in advanced nasopharyngeal carcinoma: findings from recent advances in landmark trials[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 159.
- [41] LIU L, CHEN J, CAI X, et al. Progress in targeted therapeutic drugs for oral squamous cell carcinoma[J]. *Surg Oncol*, 2019, 31: 90-97.
- [42] KONDOH N, MIZUNO-KAMIYA M, UMEMURA N, et al. Immunomodulatory aspects in the progression and treatment of oral malignancy[J]. *Jpn Dent Sci Rev*, 2019, 55(1): 113-120.
- [43] LENOUVEL D, GONZÁLEZ-MOLES MÁ, TALBAOUI A, et al. An update of knowledge on PD-L1 in head and neck cancers: Physiologic, prognostic and therapeutic perspectives[J]. *Oral Dis*, 2020, 26(3): 511-526.
- [44] NARUSE T, YANAMOTO S, OKUYAMA K, et al. Immunohistochemical study of PD-1/PD-L1 axis expression in oral tongue squamous cell carcinomas: effect of neoadjuvant chemotherapy on local recurrence[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(2): 735-742.
- [45] MARUSE Y, KAWANO S, JINNO T, et al. Significant association of increased PD-L1 and PD-1 expression with nodal metastasis and a poor prognosis in oral squamous cell carcinoma [J]. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 47(7): 836-845.
- [46] DE VICENTE J C, RODRÍGUEZ-SANTAMARTA T, RODRIGO J P, et al. PD-L1 expression in tumor cells is an independent unfavorable prognostic factor in oral squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(3): 546-554.

(收稿日期: 2020-05-28 修回日期: 2020-10-20)

(上接第 523 页)

- [25] HUA W, TEN D P, KOSTIDIS S, et al. TGF $\beta$ -induced metabolic reprogramming during epithelial-to-mesenchymal transition in cancer[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10: 939.
- [26] ZHANG J, JIANG H, XU D, et al. DNA-PKcs mediates an epithelial-mesenchymal transition process promoting cutaneous squamous cell carcinoma invasion and metastasis by targeting the TGF- $\beta$ 1/Smad signaling pathway[J]. *Oncotargets Ther*, 2019, 12: 9395-9405.
- [27] LING Y, CAO Q, LIU Y, et al. Profilin 2 (PFN2) promotes the proliferation, migration, invasion and epithelial-to-mesenchymal transition of triple negative breast cancer cells[J/OL]. *Breast Cancer*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33047272/>.
- [28] CAO Q, LIU Y, WU Y, et al. Profilin 2 promotes growth, metastasis, and angiogenesis of small cell lung cancer through cancer-derived exosomes[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(24): 25981-25999.

(收稿日期: 2020-05-23 修回日期: 2020-10-16)