

• 基础研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.06.002
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250311.1653.007\(2025-03-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250311.1653.007(2025-03-12))

过氧化物还原酶 4 与口腔鳞状细胞癌颈部淋巴结转移的相关性及预后分析^{*}

王丽梅¹,周素娟¹,陈 芸¹,郑 珂^{2△}
(1. 宁德师范学院附属宁德市医院病理科,福建宁德 352100;2. 福建医科大学附属第一医院病理科,福州 350005)

[摘要] **目的** 研究过氧化物还原酶 4(PRDX4)的表达对口腔鳞状细胞癌(OSCC)颈部淋巴结转移的影响及其和预后的关系。**方法** 利用生物信息数据库探索 PRDX4 基因在头颈部鳞状癌中的表达情况、预后分析及相关通路预测,同时收集 124 例 OSCC 患者的临床病理资料,包括颈部淋巴结转移情况,通过免疫组织化学法检测 124 例 OSCC 组织中 PRDX4 的表达情况。**结果** 在线生物信息数据库分析结果显示 PRDX4 在头颈部鳞状细胞癌中高表达且与肿瘤级别明显相关。免疫组织化学结果显示,OSCC 中颈部淋巴结转移的发生与 PRDX4 表达强度显著相关,且 PRDX4 高表达是影响 OSCC 发生颈部淋巴结转移的独立危险因素($P=0.010$),PRDX4 表达强度还与有无多枚淋巴结转移($P=0.020$)及淋巴结转移灶最大径($P=0.031$)有关,而与淋巴结被膜外侵犯无关。生存分析显示,PRDX4 表达为强阳性与 OSCC 患者的较差的无瘤生存(DFS)率和总生存(OS)率相关。**结论** PRDX4 表达为强阳性的 OSCC 患者发生颈部淋巴结转移率越高,预后越差。

[关键词] 口腔鳞状细胞癌;颈部淋巴结转移;肿瘤浸润深度;过氧化物还原酶 4;生存分析

[中图法分类号] R361 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)06-1286-07

Correlation and prognostic analysis of PRDX 4 with cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinomas^{*}

WANG Limei¹,ZHOU Sujuan¹,CHEN Yun¹,ZHENG Ke^{2△}
(1. Department of Pathology,Ningde Municipal Hospital Affiliated of Ningde Normal University,Ningde,Fujian 352100,China;2. Department of Pathology,the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University,Fuzhou,Fujian 350005,China)

[Abstract] **Objective** To Explore the effect of expression of peroxidase reductase 4 (PRDX4) on cervical lymph node metastasis in oral squamous cell carcinomas (OSCC) and its relationship with prognosis. **Methods** Using bioinformatics databases to explore the expression,prognosis analysis,and related pathway prediction of PRDX4 gene in head and neck squamous cell carcinoma. At the same time,clinical and pathological data including cervical lymph node metastasis were collected from 124 OSCC patients,the expression of PRDX4 was detected in 124 OSCC tissues using immunohistochemical experimental methods. **Results** Analysis of online bioinformatics databases showed that PRDX4 was highly expressed in head and neck squamous cell carcinoma and significantly correlated with tumor grade. The immunohistochemical results showed that the occurrence of cervical lymph node metastasis was significantly correlated with the intensity of PRDX4 staining in 124 OSCC cases studied,and high expression of PRDX4 was an independent risk factor for cervical lymph node metastasis in OSCC ($P=0.010$). The staining intensity of PRDX4 was significantly correlated with the presence of multiple lymph node metastasis ($P=0.020$) and the the maximum diameter of lymph node metastasis ($P=0.031$),but not related to the invasion of lymph nodes outside the membrane. Survival analysis showed that strong PRDX4 positivity was significantly correlated with poor disease-free survival (DFS) rate and overall survival (OS) rate in OSCC patients. **Conclusion** OSCC patients with strong expression of PRDX4 have a higher incidence of cervical lymph node metastasis and a poorer prognosis.

[Key words] oral squamous cell carcinoma;cervical lymph node metastasis;depth of tumor infiltration;peroxidase reductase 4;survial nanlysis

^{*} 基金项目:福建省宁德市自然科学基金联合项目(2022J13)。 [△] 通信作者,E-mail:keerzhengkeer@163.com。

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinomas, OSCC)是口腔癌中最常见的组织学亚型, 占有组织学亚型的 90% 以上, 尽管治疗已经取得了很大进步, 但 OSCC 的生存率依然无明显提升^[1-4]。OSCC 患者的高死亡率主要因为诊断晚、局部转移和治疗耐药, 其中颈部淋巴结转移被认为是主要不良预后因素^[5-6]。目前, 临床上判断淋巴结转移的常用方法主要为触诊及影像学检查(如超声、CT 及 MRI 等), 但都存在一定的假阳性及假阴性率, 对于位置较深及转移灶较小的淋巴结判断仍存在难度, 还没有明确的指标和靶点可作为预测 OSCC 淋巴结转移的主要危险因素, 因此探索影响 OSCC 淋巴结转移的主要临床病理因素及相关的生物学标志物至关重要。

过氧化物还原素(peroxiredoxins, PRDXs)属于氧化还原家族蛋白, 其广泛分布在人体各组织中, 具有重要的抗氧化作用^[7-8]。癌细胞中的活性氧(reactive oxygen species, ROS)由于基因突变、代谢率升高和缺氧而增加, 作为一种生存策略, 癌细胞能利用抗氧化系统有效地抵消 ROS 积累的有害后果^[9]。过氧化物还原酶 4(peroxiredoxin 4, PRDX4)是唯一位于内质网中的过氧化物酶家族成员, PRDX4 除了是氧化还原稳态的关键调控因子外, 还通过氧化内质网中的蛋白二硫异构酶(protein disulfide isomerase, PDI)调节蛋白质折叠, 从而参与多种肿瘤的发生、增殖、侵袭和转移^[4, 10-12]。OSCC 是头颈部鳞状细胞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSC)中的主要瘤种组成, 因此本研究通过生物信息学分析 PRDX4 在 HNSC 中的表达情况、可能的作用通路及与预后的关系, 并结合 124 例 OSCC 患者 PRDX4 免疫组化染色结果分析, 探讨 PRDX4 与 OSCC 患者颈部淋巴结转移的相关性及预后评估的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2012—2016 年在福建医科大学附属第一医院、2015—2022 年在宁德师范学院附属宁德市医院行肿瘤手术切除并经术后病理证实为 OSCC 的 124 例患者为研究对象, 患者均有完整临床与病理资料, 并取其术后石蜡标本进行研究。所有患者均接受原发肿瘤扩大切除术及颈淋巴清扫术且术前未接受任何放疗或化疗。手术切除根据肿瘤的发生部位主要分为经口、下颌骨舌侧松解和下颌骨切开入路, 包括舌切除、颊黏膜切除、口底切除术、颌骨切除术等, 同时对手术缺损采用必要的修复重建, 颈部手术采用选择性或根治性清扫淋巴结, 必要者术后辅助放、化疗。患者中 12 例接受了术后化疗, 28 例接受了术后放疗, 26 例接受了术后放、化疗。根据是否发生颈部淋巴结转移将研究对象分为转移组($n=47$)和非转移组($n=77$)。随访资料通过门诊病历或电话随访, 开始时间为肿瘤确诊的时间, 终止事件为 OSCC 导致的死亡,

随访时间为 4~120 个月。本研究已通过宁德师范学院附属宁德市医院伦理委员会、福建医科大学附属第一医院医学伦理委员会审批(审批号: 20221025, 闽医大附一伦理医研[2019]268 号)。

1.2 PRDX4 免疫组织化学

免疫组织化学抗体: PRDX4 抗体(英国 Abcam 公司, 克隆号: 184167); 浓度为 1:1 000; 严格按试剂盒说明进行操作。

1.3 PRDX4 免疫组织化学染色结果判定

通过细胞质内是否存在棕色染色来评估 PRDX4 染色的表达, 并根据阳性细胞的强度和百分比计算每张载玻片的评分并进行分级。PRDX4 染色强度分为 4 个等级: 无阳性细胞为 0 分, 浅棕色为 1 分, 棕色为 2 分, 深棕色为 3 分。阳性染色细胞的百分比分为 4 级: 0~5% 为 0 分, >5%~30% 为 1 分, >30%~60% 为 2 分, >60% 为 3 分。将阳性细胞百分比的得分与强度的得分相乘得到总分, 并做为判断依据: 0~3 分为阴性, >3~6 分为弱阳性, >6 分为强阳性。

1.4 在线公共数据库分析

UALCAN 数据库(<https://ualcan.path.uab.edu/>)能够有效进行癌症数据在线分析和挖掘, 主要通过癌症基因图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库对相关癌症进行分析, 进入网站后, 选择 TCGA 分析, 在基因框中输入 PRDX4, 癌种选择 TCGA-HNSC, 通过 UALCAN 数据库分析 PRDX4 在 HNSC 及正常组织中的表达差异。基于 TCGA 数据库分析 PRDX4 在不同分期及分级的 HNSC 组织中的表达差异。

1.5 PRDX4 基因相关生物通路分析

基因本体(gene ontology, GO)是针对基因功能进行分类的国际标准系统。京都基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)是主要的生物通路公共数据库。在 TCGA 数据库的 HNSC 患者基因表达进行检索, 以 PRDX4 的表达情况对其进行分组, 以 PRDX4 表达水平的中位数作为阈值, 将患者分为高表达组和低表达组。通过 R 语言的 DESeq2 包开展相关的差异基因分析, 使用 Benjamini & Hochberg 法矫正 P 值, 将 $|\log_2 FC| > 1$ 且 $P_{adj} < 0.05$ 的基因认定为差异表达基因(differentially expressed genes, DEG), 将 DEG 作为整体使用 ClusterProfiler 包进行 KEGG、GO 富集分析。

1.6 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件对数据进行分析。非正态分布的计量资料采用 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验; 计数资料采用例数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用多因素 logistic 回归进行独立危险因素分析。采用 Spearman 相关分析各指标间的相关性; 等级资料的组间比较采用 Mann-Whitney U 检验分析。生存分析采用 Kaplan-Meier

法,绘制生存曲线,并通过 log-rank 检验比较生存率差异。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 UALCAN 数据库分析结果

在 UALCAN 数据库中,PRDX4 表达水平在 HNSC 标本和正常标本中差异有统计学意义($P<0.001$),见图 1A;且 PRDX4 表达水平在不同分级的 HNSC 标本中存在差异(图 1B);与正常标本相比,PRDX4 表达水平在不同临床分期的 HNSC 标本中明显升高($P<0.001$),但在不同分期的 HNSC 标本之间 PRDX4 的表达水平差异无统计学意义($P>0.05$),见图 1C。

2.2 124 例 OSCC 患者颈部淋巴结转移与各临床病理因素及 PRDX4 表达强度之间的单因素及多因素分析

对 124 例 OSCC 患者颈部淋巴结转移情况分析发现,淋巴结转移的发生与肿瘤分化程度、神经侵犯、脉管癌栓、肿瘤浸润深度相关($P<0.05$),而与患者的性别、年龄、有无淋巴间质无关($P>0.05$),见表 1;PRDX4 的染色强度与淋巴结转移有关($P<0.05$),见图 2。将单因素分析中两组比较差异有统计学意义的指标纳入二元 logistic 回归分析。赋值如下:颈部淋巴结转移(未发生=0,发生=1);神经侵犯(未发生=0,发生=1);脉管癌栓(未发生=0,发生=1);分化程度(高分化=1,中-低分化=2);PRDX4 染色强度(阴性=1,弱阳性=2,强阳性=3);肿瘤浸润深度按实际值赋值,结果显示,肿瘤浸润深度、有脉管癌栓、PRDX4 表达强阳性是 OSCC 发生颈部淋巴结转移的独立危险因素,见表 2。

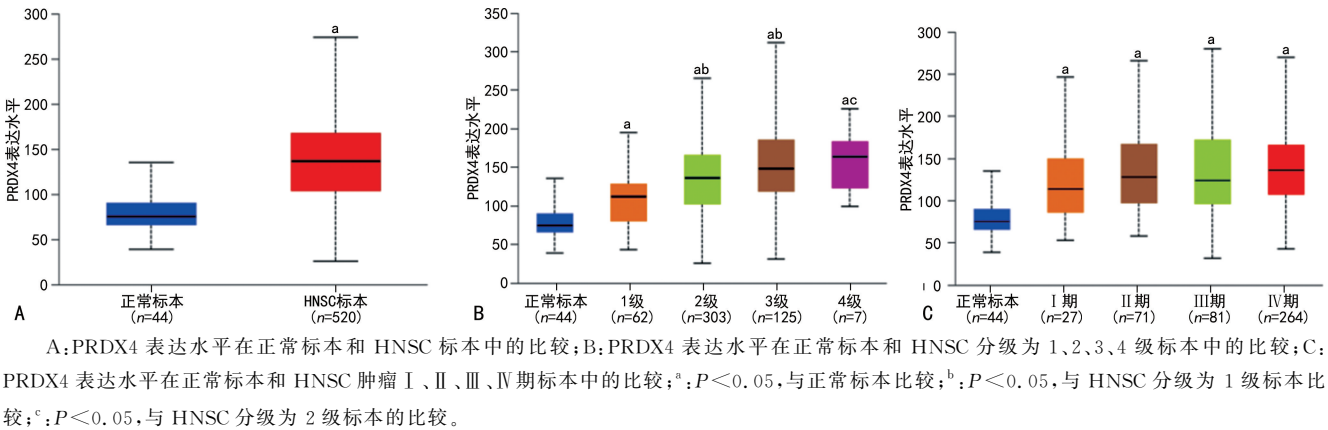


图 1 PRDX4 在 HNSC 中表达的数据库分析

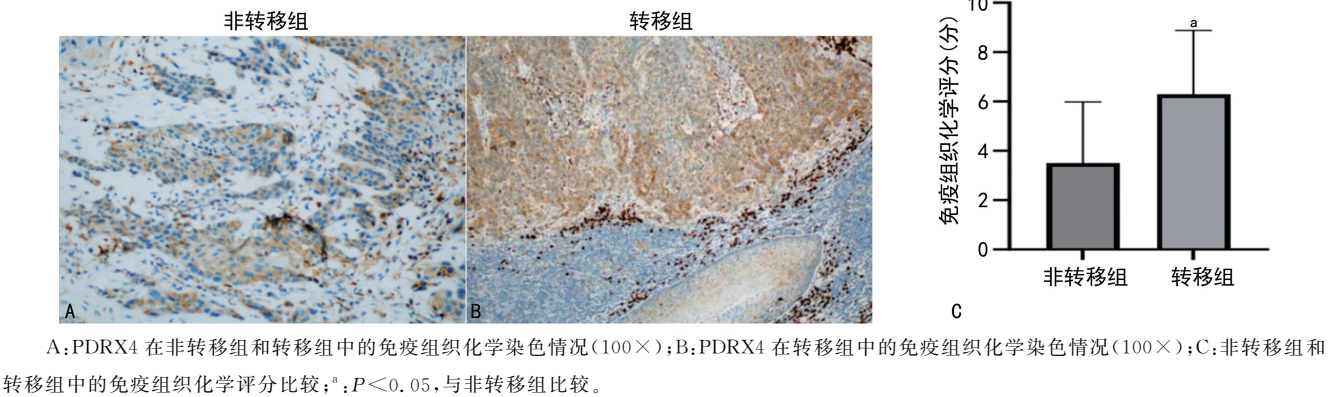


图 2 PRDX4 在转移组和非转移组 OSCC 组织中的表达

表 1 OSCC 患者颈部淋巴结转移与各临床病理特征及 PRDX4 表达强度的关系				
项目	颈部淋巴结转移		$\chi^2/Z/U$	P
	否 (n=77)	是 (n=47)		
性别(n)			1.804	0.179
男	52	37		
女	25	10		
年龄(n)			0.069	0.793
≤60 岁	49	31		

续表 1 OSCC 患者颈部淋巴结转移与各临床病理特征及 PRDX4 表达强度的关系

项目	颈部淋巴结转移		$\chi^2/Z/U$	P
	否(<i>n</i> = 77)	是(<i>n</i> = 47)		
>60 岁	28	16		
分化程度(<i>n</i>)			6.018	0.014
高分化	42	15		
中-低分化	35	32		
神经侵犯(<i>n</i>)			5.209	0.022
无	52	22		
有	25	25		
脉管癌栓(<i>n</i>)			7.376	0.007
无	74	38		
有	3	10		
淋巴间质(<i>n</i>)			0.617	0.432
无	37	26		
有	40	21		
肿瘤浸润程度[<i>M</i> (<i>Q</i> ₁ , <i>Q</i> ₃),cm]	0.60(0.35,1.00)	1.05(0.60,1.50)	−3.913	<0.001
PRDX4 表达强度(<i>n</i>)			−4.004	<0.001
阴性	34	8		
弱阳性	34	20		
强阳性	9	19		

表 2 二元 logistic 回归分析 OSCC 患者颈部淋巴结转移的影响因素

项目	β	SE	P	OR	95%CI
神经侵犯	0.033	0.474	0.945	1.033	0.408~2.619
脉管癌栓	1.584	0.762	0.038	4.874	1.094~21.705
分化程度	0.413	0.447	0.356	1.512	0.629~3.632
PRDX4(阴性 vs. 弱阳性)	0.883	0.532	0.097	2.417	0.852~6.859
PRDX4(阴性 vs. 强阳性)	1.618	0.627	0.010	5.044	1.476~17.242
DOI	0.905	0.387	0.019	2.472	1.157~5.279

2.3 PRDX4 表达强度与颈部淋巴结转移相关参数的关系

PRDX4 表达阴性的 42 例中有 8 例发生颈部淋巴结转移,PRDX4 表达阳性的 82 例中有 39 例发生颈部淋巴结转移,Spearman 相关性分析显示,PRDX4 表达强度与 OSCC 颈部淋巴结发生转移呈正相关($r=0.361,P<0.001$);进一步通过非参数检验分析 PRDX4 表达强度与有无多枚淋巴结转移、有无淋巴结被膜外侵犯及淋巴结转移灶最大径的关系,结果显示 PRDX4 表达强度与淋巴结转移个数($P=0.020$)及淋巴结转移灶的大小($P=0.031$)相关,而与淋巴结被膜外侵犯无关,见表 3。

2.4 124 例 OSCC 患者中 PRDX4 表达强度与预后 的相关性

Kaplan Meier 生存分析结果显示,124 例 OSCC 患者中 PRDX4 表达强度与 OSCC 患者的总生存(overall survival,OS)率和无瘤生存(disease-free-survival,DFS)率均有关;相较于低表达组(阴性+弱阳性),PRDX4 高表达组(强阳性)的 OS 率(log-rank $\chi^2=10.132,P=0.001$)及 DFS 率明显降低(log-rank $\chi^2=11.278,P=0.001$),见图 3。

表 3 PRDX4 表达与阳性淋巴结相关参数的关系(*n*)

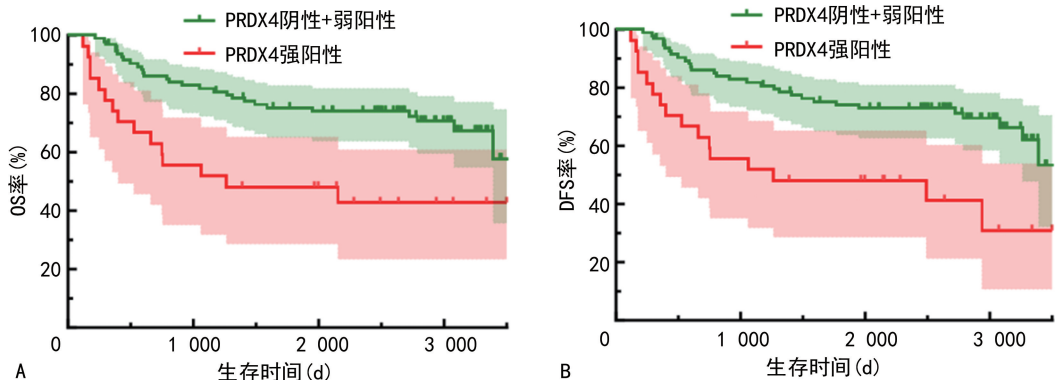
项目	PRDX4 表达			U	P
	阴性	弱阳性	阳性		
多枚淋巴结转移				−2.324	0.020
无	5	7	3		
有	3	13	16		
淋巴结被膜外侵犯				−0.611	0.541
无	3	10	10		
有	5	10	9		
淋巴结转移灶最大径				−2.155	0.031
<1 cm	7	10	7		
≥1 cm	1	10	2		

2.5 数据库分析 PRDX4 基因涉及的相关分子通路

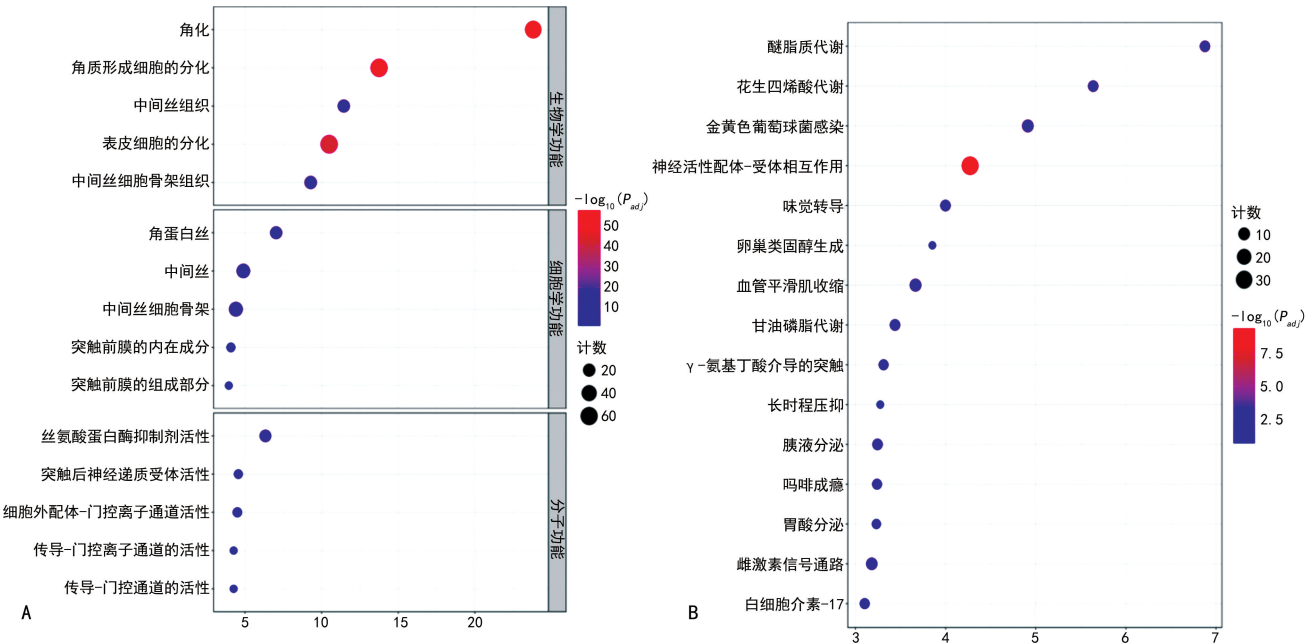
将 TCGA-HNSC 数按 PRDX4 的表达值中位数为高表达组和低表达组后鉴定了 3 740 个 DEG。

筛选出 526 个明显上调基因和 267 个明显下调基因，结果发现，GO 富集分析中生物学功能主要富集于角质形成细胞和表皮细胞的分化，细胞成分主要与细胞骨架中间丝的形成相关，分子功能主要体现在丝氨酸

蛋白酶抑制剂的活性及胞外配体门控离子通道活性等相关；KEGG 通路主要富集于神经活性配体-受体相互作用、血管平滑肌收缩、雌激素信号通路、金黄色葡萄球菌感染、白细胞介素-17 等通路。



A、B 分别为 PDRX4 表达强度对患者 OS 率、DFS 率影响的生存分析。
图 3 PRDX4 表达强度对患者预后影响的 Kaplan-Meier 分析



A:GO 通路富集分析;B:KEGG 通路富集分析。
图 4 富集分析

3 讨 论

OSCC 是口腔癌的主要类型，虽然目前 OSCC 的治疗方法较完善，但 5 年生存率仍然很低^[13-14]。颈部淋巴结转移被认为是 OSCC 的主要不良预后指标，出现淋巴结转移的 OSCC 患者 5 年生存率仅有 20%~40%，而未出现淋巴结转移的患者 5 年生存率高达 90%^[15]。因此，寻找 OSCC 发生颈部淋巴结转移相关的影响因素及生物学标志物，对于评估 OSCC 患者的预后情况，促进治疗效果，提高患者的生存率具有重要意义。

ROS 是一组由自由基和稳定的氧化分子组成的具有不成对电子的小分子，它与多种内源性抗氧化防御系统相互作用使机体处于相对平衡状态，细胞内氧

化还原平衡的破坏与干细胞、癌症和癌症干细胞的存活和增殖密切相关^[4,16-17]。有研究表明，PRDX4 作为一种重要的抗氧化剂，在乳腺癌、前列腺癌、卵巢癌、结直肠癌、胃癌和肺癌等多种癌症中过表达，且在肿瘤的发生、复发和转移及肿瘤治疗耐药中起着重要作用^[4,18-19]。本研究对 124 例 OSCC 患者颈部淋巴结转移情况进行分析，结果显示 PRDX4 表达为强阳性是影响 OSCC 颈部淋巴结转移发生的独立危险因素，且其表达强度与颈部淋巴结转移的发生呈正相关，与王丹等^[20]研究结果一致。同时预后分析结果也显示，PRDX4 表达为强阳性与 OSCC 患者较差预后有关，提示 PRDX4 在 OSCC 发生、发展中也起着重要作用。

抗氧化剂在各种瘤的发生、发展中的作用机制多

种多样,在肺腺癌中 PRDX4 通过加剧肺部炎症从而促进肺腺癌的发生、发展^[18];乳腺癌中 PRDX4 主要通过调控细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases,ERK)通路抑制乳腺癌的增殖和迁移^[21];在胃癌中 PRDX4 通过上皮间充质转换调控肿瘤的侵袭及转移过程^[22]。本研究经过 GO 富集分析可知,在 OSCC 组织中 PRDX4 相关的差异基因的生物學功能主要富集于角化、角质形成细胞和表皮细胞的分化,细胞学功能主要与中间丝细胞骨架的形成相关,分子功能主要体现在丝氨酸蛋白酶抑制剂活性及细胞外配体-门控离子通道活性等相关。KEGG 通路主要富集于神经活性配体-受体相互作用、血管平滑肌收缩、雌激素信号通路、金黄色葡萄球菌感染、白细胞介素-17 等通路。有研究表明,在角质形成细胞的增殖、分化过程中涉及氧化应激和 ROS 介导的细胞死亡等一系列过程^[23],且本研究通过在线数据库分析的结果也显示 PRDX4 的表达水平与肿瘤分级有关,因此,笔者推测在 OSCC 中 PRDX4 可能通过抗氧化作用使角质形成细胞免于凋亡,从而促进肿瘤的发生;JAMALUDDIN 等^[24]发现 PRDX1 和 PRDX4 对于预防上皮细胞中的中间丝和肌动蛋白结合蛋白子集的氧化损伤中发挥重要作用。本研究通过富集分析也发现在 OSCC 中 PRDX4 除了参与角质形成细胞与表皮细胞的分化过程,还与中间丝细胞骨架组织的形成相关。白细胞介素-17 通路已被证明可以通过多种途径促进 OSCC 肿瘤发生,如提供促进细胞转化和肿瘤形成的微环境,诱导产生促进侵袭性和血管生成的分子,增强髓系细胞的免疫抑制作用,促进肿瘤细胞增殖、存活、侵袭和转移^[20,25]。PRDX4 作为这些通路之间的交联,可推测其与 OSCC 的发生、发展密切相关。

综上所述,PRDX4 的表达强度与 OSCC 颈部淋巴结转移相关,PRDX4 表达为强阳性提示 OSCC 患者预后较差,PRDX4 可以有效预测 OSCC 颈部淋巴结转移状态,有望成为预测 OSCC 患者颈部淋巴结转移及预后情况的生物学指标,然而,PRDX4 在 OSCC 中的具体作用机制,仍需进一步实验研究探讨。

参考文献

[1] LIU X, LIANG C, MENG Q, et al. Inhibitory effects of circulating natural autoantibodies to CD47-derived peptides on OSCC cells[J]. Oral Dis, 2023, 29(2): 445-457.

[2] BUGSHAN A, FAROOQ I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis[J]. F1000Res, 2020, 9:

229.

[3] DHUMAL S N, CHOUDHARI S K, PATANKAR S, et al. Cancer stem cell markers, CD44 and ALDH1, for assessment of cancer risk in OPMDs and lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma [J]. Head Neck Pathol, 2022, 16(2): 453-465.

[4] JIA W, CHEN P, CHENG Y. PRDX4 and its roles in various cancers[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18: 1533033819864313.

[5] SHEN T, YANG T, YAO M, et al. BTC as a novel biomarker contributing to EMT via the PI3K-AKT pathway in OSCC[J]. Front Genet, 2022, 13: 875617.

[6] BUSO-LOPES A F, CARNIELLI C M, WINCK F V, et al. A reductionist approach using primary and metastatic cell-derived extracellular vesicles reveals hub proteins associated with oral cancer prognosis [J]. Mol Cell Proteomics, 2021, 20: 100118.

[7] 曾跃平, 刘洁, 王宝玺. 过氧化物酶 Peroxiredoxin 家族与肿瘤关系研究进展[J]. 癌症进展, 2010, 8(2): 164-166.

[8] ZHOU H, LI L, CHEN J, et al. Expression and prognostic value of PRDX family in colon adenocarcinoma by integrating comprehensive analysis and in vitro and in vivo validation[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1136738.

[9] KOCATÜRK B. In silico analysis reveals PRDX4 as a prognostic and oncogenic marker in renal papillary cell carcinoma[J]. Gene, 2023, 859: 147201.

[10] TAVENDER T J, SPRINGATE J J, BULLEID N J. Recycling of peroxiredoxin IV provides a novel pathway for disulphide formation in the endoplasmic reticulum[J]. EMBO J, 2010, 29(24): 4185-4197.

[11] CAO R, ZHANG W, ZHANG H, et al. Comprehensive analysis of the PRDXs family in head and neck squamous cell carcinoma[J]. Front Oncol, 2022, 12: 798483.

[12] 郑莉, 杨侠, 黄倩, 等. 乳腺癌组织中 PRDX4、ALG3 的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(11): 1368-1372.

[13] LIAO W, LU J, XU Y, et al. The role of infiltrated T lymphocyte in oral squamous cell carcinoma: insights into clinicopathological characteristics and prognosis [J]. J Inflamm Res, 2024, 17: 2195-2204.

[14] TAN Y,WANG Z,XU M,et al. Oral squamous cell carcinomas:state of the field and emerging directions[J]. *Inter J Oral Sci*,2023,15(1):44.

[15] YU B,CAO W,ZHANG C,et al. Prediction of lymph node metastasis in oral squamous cell carcinoma based on protein profile[J]. *Expert Rev Proteomics*,2019,16(4):363-373.

[16] CHEUNG E C,VOUSDEN K H. The role of ROS in tumour development and progression [J]. *Nature Rev Cancer*,2022,22(5):280-297.

[17] SAHOO B M,BANIK B K,BORAH P,et al. Reactive oxygen species (ROS): key components in cancer therapies [J]. *Anticancer Agents Med Chem*,2022,22(2):215-222.

[18] ZHENG J,GUO X,NAKAMURA Y,et al. Overexpression of PRDX4 modulates tumor microenvironment and promotes urethane-induced lung tumorigenesis[J]. *Oxid Med Cell Longev*,2020,2020:8262730.

[19] ZHANG L,WU K,HOU Y,et al. Validation of the interaction between PRDX4 and TXNDC5 in gastric cancer and the significance of the PRDX4 gene in gastric cancer based on a data mining analysis[J]. *Transl Cancer Res*,2024,13(1):81-101.

[20] 王丹,张洁,刘辉勇. EGFR、PRDX4、GLUT-1 在口腔鳞癌组织中的表达水平及其临床意义[J]. *中南医学科学杂志*,2024,52(3):456-459.

[21] 董云佳,吴静,刘亚锋,等. PRDX4 通过 ERK 通路对乳腺癌细胞影响机制[J]. *中华肿瘤防治杂志*,2024,31(2):74-84.

[22] PARK S Y,LEE Y J,PARK J,et al. PRDX4 over expression is associated with poor prognosis in gastric cancer [J]. *Oncol Lett*,2020,19(5):3522-3230.

[23] SMIRNOV A,PANATTA E,LENA A,et al. FOXM1 regulates proliferation,senescence and oxidative stress in keratinocytes and cancer cells[J]. *Aging*,2016,8(7):1384-1397.

[24] JAMALUDDIN M,WIKTOROWICZ J E,SOMAN K V,et al. Role of peroxiredoxin 1 and peroxiredoxin 4 in protection of respiratory syncytial virus-induced cysteinyl oxidation of nuclear cytoskeletal proteins[J]. *J Virol*,2010,84(18):9533-9545.

[25] LADJEVAC N,MILOVANOVIC M,JEVTOVIC A,et al. The role of IL-17 in the pathogenesis of oral squamous cell carcinoma[J]. *Inter J Mol Sci*,2023,24(12):9874.

(收稿日期:2024-10-28 修回日期:2025-02-15)

(编辑:管佩钰)

(上接第 1285 页)

[28] ZHU D,HUANG J,WU Y,et al. Irisin improves preeclampsia by promoting embryo implantation and vascular remodeling[J]. *Hypertension*,2025,82(2):216-231.

[29] 杜德奇,张晓丹,郭莹. 早发型重度子痫前期合并胎儿生长受限患者母血 Irisin、Klotho 蛋白、Sesn2 水平检测及其临床意义[J]. *海南医学*,2024,35(23):3425-3429.

[30] 姜霁桐,宋安琪,朱虹. 鸢尾素水平与亚洲人新生儿体重关系的 meta 分析[J]. *中国计划生育和妇产科*,2023,15(11):88-95.

[31] KOHAN-GHADR H R,ARMISTEAD B,BERG M,et al. Irisin protects the human placenta from oxidative stress and apoptosis via activation of the Akt signaling pathway[J]. *Int J Mol Sci*,2021,22(20):11229.

[32] JIN Z,ZHANG Z,KE J,et al. Exercise-linked irisin prevents mortality and enhances cognition in a mice model of cerebral ischemia by regulating Klotho expression [J]. *Oxid Med Cell Longev*,2021,2021:1697070.

[33] HU N,CHEN X,CHEN C,et al. Exploring the role of esketamine in alleviating depressive symptoms in mice via the PGC-1 α /irisin/ERK1/2 signaling pathway[J]. *Sci Rep*,2023,13(1):16611.

[34] ZHOU S,HUM J,TASKINTUNA K,et al. The anti-aging hormone Klotho promotes retinal pigment epithelium cell viability and metabolism by activating the AMPK/PGC-1 α pathway [J]. *Antioxidants*,2023,12(2):385.

[35] DENG W,XU M,DONG R,et al. Irisin promotes tilapia muscle cell growth and amino acid uptake via IGF-1 signaling[J]. *J Endocrinol*,2024,262(3):e240122.

(收稿日期:2024-10-28 修回日期:2025-02-25)

(编辑:袁皓伟)