doi:10.11659/jjssx.01E025118

·基础研究·

PRMT1调控口腔鳞状细胞癌SCC-25细胞增殖、凋亡与迁移的机制研究

陈 钱,崔文娟 (上海市第八人民医院口腔科,上海 200235)

[摘 要] **目的** 探讨蛋白质精氨酸甲基转移酶1(PRMT1)在调控人口腔鳞状细胞癌细胞SCC-25增殖、凋亡、迁移过程中的作用和潜在机制。**方法** 收集并培养正常口腔黏膜细胞S-G及口腔鳞状细胞癌细胞SCC-25、OECM-1、HSC-3,检测PRMT1的转录水平。将SCC-25细胞分为未转染组(SCC-25组)、空载体对照组(SCC-25+NC组)和转染组(SCC-25+si-PRMT1组)。使用Western blot检测蛋白表达水平;通过MTT及细胞划痕实验分别检测细胞的增殖和迁移能力;利用流式细胞仪检测细胞凋亡率。在构建的SCC-25+si-PRMT1细胞基础上进行外源性TGF-β刺激实验,以验证TGF-β/Smad通路在PRMT1沉默效应中的作用。**结果** 与正常口腔黏膜细胞S-G相比,PRMT1在口腔鳞状细胞癌细胞SCC-25、OECM-1、HSC-3中均呈高表达($P<0.05$),且在SCC-25细胞中表达最为显著($P<0.05$)。PRMT1基因沉默后,SCC-25细胞内促凋亡蛋白Bax、C-Caspase-3表达显著增加,细胞凋亡率显著上升,抗凋亡蛋白Bcl-2表达显著降低,细胞增殖和迁移能力受到抑制;同时沉默PRMT1基因可显著降低TGF-β及其下游p-Smad的表达水平。与SCC-25+si-PRMT1组相比,SCC-25+si-PRMT1+TGF-β组细胞增殖与迁移能力增强,凋亡率下降,提示TGF-β可部分逆转PRMT1沉默所致的抑癌效应。**结论** PRMT1通过调控TGF-β/Smad信号通路调节SCC-25细胞的增殖、凋亡和迁移过程。

[关键词] 蛋白质精氨酸甲基转移酶1;口腔鳞状细胞癌;TGF-β/Smad信号通路
[中图分类号] R78;R73 [文献标志码] A [收稿日期] 2025-01-22

Study on the mechanism of PRMT1 regulating the proliferation, apoptosis and migration of oral squamous cell carcinoma SCC-25 cells

CHEN Qian, CUI Wen-juan (Department of Stomatology, Shanghai Eighth People's Hospital, Shanghai 200235, China)

Abstract: Objective To investigate the role and potential mechanism of protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) in regulating the proliferation, apoptosis and migration of human oral squamous cell carcinoma SCC-25 cells. **Methods** Normal oral mucosal cells S-G and oral squamous cell carcinoma cells SCC-25, OECM-1, and HSC-3 were collected and cultured, and the transcription level of PRMT1 was detected. SCC-25 cells were divided into the untransfected group (SCC-25 group), empty vector control group (SCC-25+NC group), and transfection group (SCC-25+si-PRMT1 group). Protein expression levels were detected by Western blot; cell proliferation and migration abilities were assessed by MTT assay and cell scratch wound healing assay, respectively; and the apoptosis rates were determined by flow cytometry. Exogenous TGF-β stimulation experiment was conducted on the basis of constructed SCC-25+si-PRMT1 cells to verify the role of TGF-β/Smad pathway in the PRMT1 silencing effect. **Results** Compared with normal oral mucosal cells S-G, PRMT1 was highly expressed in oral squamous cell carcinoma cells SCC-25, OECM-1, and HSC-3 ($P<0.05$), with the highest expression observed in SCC-25 cells ($P<0.05$). After silencing the PRMT1 gene, the expressions of pro-apoptotic proteins Bax and C-Caspase-3 in SCC-25 cells significantly increased, the apoptosis rate significantly increased, the expression of anti-apoptotic protein Bcl-2 significantly decreased, and the cell proliferation and migration abilities were inhibited. Simultaneous silencing of the PRMT1 gene can significantly downregulated the expression levels of TGF-β and its downstream effector p-Smad. Compared with the SCC-25+si-PRMT1 group, the cell proliferation and migration abilities in the SCC-25+si-PRMT1+TGF-β group were enhanced, and the apoptosis rate decreased, which suggesting that TGF-β could partially reverse the tumor suppressor effect caused by PRMT1 silencing. **Conclusion** PRMT1 regulates the proliferation, apoptosis and migration of SCC-25 cells through TGF-β/Smad signaling pathway.

Keywords: protein arginine methyltransferase 1; oral squamous cell carcinoma; TGF-β/Smad signaling pathway

口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)是常见的头颈部恶性肿瘤,对患者的语言沟通能力、吞咽功能和外观形象造成严重损害。据最新统计数据表明,在恶性肿瘤中,OSCC患者病死率排名第15位,5年生存率约为50%[1-2]。目前已知10种蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferases, PRMTs),其中蛋白质精氨酸甲基转移酶1(protein arginine methyltransferase 1, PRMT1)是哺乳动物中最主要的Ⅰ型精氨酸甲基转移酶,通常在各种组织中表

[基金项目] 上海市自然科学基金(19ZR1438300)
[通信作者] 崔文娟,E-mail:cuiwenjuan17@163.com

达[3-5]。PRMT1能催化蛋白精氨酸从s-腺苷蛋氨酸(s-adenosyl methionine,SAM)转移至蛋白精氨酸残基,并参与信号转导等多种细胞过程。PRMT1在肺癌、结肠癌、乳腺癌、前列腺膀胱癌、胃癌、胶质瘤等多种癌症中均有显著表达变化[6]。缺氧诱导的PRMT1甲基化缺氧诱导因子2β(hypoxia-inducible factor-2 beta, HIF2β)通过增强糖酵解基因转录可促进乳腺肿瘤发生[7]。PRMT1通过靶向活化白细胞黏附分子(activated leukocyte cell adhesion molecule, ALCAM)调节人类黑色素瘤的生长和转移[3]。一项研究初步探讨了PRMT1对口腔鳞状细胞癌的促增殖和促迁移作用[8],但其潜在机制尚不明确。此外,有研究表明,过表达长链非编码RNA反义非编码RNA INK4位点长链非编码RNA(antisense non-coding RNA in the INK4 locus, ANRIL)可显著激活转化生长因子β(transforming growth factor-beta, TGF-β)/小母对映体相关因子(mothers against decapentaplegic homolog,Smad)信号通路,进而促进口腔鳞状细胞癌的发展[9]。但TGF-β/Smad信号通路与PRMT1是否存在关联目前尚不明确。本研究旨在探讨正常口腔细胞和口腔鳞状细胞癌中PRMT1的表达水平差异,以及PRMT1基因沉默对口腔鳞状细胞癌SCC-25细胞增殖、凋亡和迁移的影响及其调控机制,以期为临床治疗口腔鳞状细胞癌提供更为深入的理论依据。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

DME/F-12(1∶1)培养基、DMEM低糖培养基、RPMI-1640培养基、小牛血清(美国Gibco公司);二甲基亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)、噻唑蓝(methyl thiazolyltetrazolium,MTT)溶液(美国Sigma公司);TGF-β重组蛋白(中国Sino Biological公司);PCR试剂盒(美国Promega公司);PRMT1抗体、TGF-β抗体、p-Smad抗体、B细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)抗体、Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2-associated X protein, Bax)抗体、切割型半胱天冬酶-3(Cleaved Caspase-3, C-Caspase-3)抗体及β-actin抗体(美国Cell Signaling Technology公司);全蛋白收集试剂盒(南京凯基生物公司);人源PRMT1-siRNA及其对照重组质粒(美国Thermo Fisher Scientific公司);人源S-G、SCC-25、OECM-1、HSC-3细胞株来自四川大学口腔疾病研究国家重点实验室。

1.2 细胞培养

正常口腔黏膜细胞S-G培养于DMEM低糖培养基;口腔鳞状细胞癌细胞SCC-25、HSC-3使用DME/F-12培养基(含10%胎牛血清、1%青霉素/链霉素)进行培养;口腔鳞状细胞癌细胞OECM-1培养于RPMI-1640培养基(含10%胎牛血清、1%青霉素/链霉素)。细胞均置于37 ℃、5% CO_2的培养箱中培养。

1.3 定量实时聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)

采用qRT-PCR检测口腔鳞状细胞癌细胞SCC-25、OECM-1、HSC-3和正常口腔黏膜细胞S-G中PRMT1的转录水平。遵循TRIzol试剂盒操作说明,提取细胞总RNA,并通过逆转录反应合成cDNA。PCR反应引物序列由上海生工生物工程公司合成,见表1。采用qRT-PCR法扩增目标基因,每组样本进行3次重复检测。通过$2^{-\Delta\Delta Ct}$方法定量分析PRMT1的mRNA相对表达量。

表1 引物序列

基因		引物序列
PRMT1	正向	5′-GGTGTCCGTGGAGTCGGCAA-3′
	反向	5′-AACTTCACAACACCAGCTTA-3′
GAPDH	正向	5′-AAGGGAAGGTTGCTGGATAGG-3′
	反向	5′-CACATCCACCTCCTCCACATC-3′

1.4 细胞分组及构建PRMT1基因沉默SCC-25细胞株

采用RNA沉默技术,沉默SCC-25细胞内的PRMT1基因。将处于对数生长期的SCC-25细胞以每孔2×10^5个的密度接种于24孔板,并分为未转染组(SCC-25组)、空载体对照组(SCC-25+NC组)和转染组(SCC-25+si-PRMT1组)。转染前,使用无血清培养液对各组细胞进行饥饿培养3 h,按照Lipo2000操作说明进行转染,核酸与脂质体质量比为1.0∶3.5。转染12 h后,换用含10%小牛血清的培养基培养。24 h后,使用含1 μg/mL嘌呤霉素的培养液进行筛选,维持4周,通过Western blot鉴定沉默效率。此外,将正常口腔黏膜细胞S-G作为生理对照用于蛋白表达、细胞增殖与迁移的基线比较,不参与转染与药物处理。

1.5 Western blot检测

使用全蛋白试剂盒对各组细胞进行蛋白提取,通过BCA法测定标本蛋白浓度。将40 μg细胞总蛋白与上样缓冲液混合后煮沸以实现变性,经10%十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳分离,将分离后的蛋白转印至聚偏二氟乙烯(polyvinylidene fluoride, PVDF)膜上,5%脱脂奶粉室温封闭2 h后,分别加入PRMT1抗体(1∶1 000)、TGF-β抗体(1∶500)、p-Smad抗体(1∶2 000)、Bax抗体(1∶1 000)、Bcl-2抗体(1∶1 000)、C-Caspase-3抗体(1∶500)及β-actin抗体(1∶1 000),于4 ℃过夜孵育,之后TBST洗涤3次,加入对应的二抗(1∶5 000稀释)室温孵育2 h,在暗室中将PVDF膜置于暗盒中,滴加增强化学发光(enhanced chemilumines-

cence, ECL)工作液,使用Image Lab 3.0软件测定灰度值,并以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)作为内参,计算目的蛋白的相对表达量。

1.6 细胞增殖检测

MTT实验用于检测细胞的增殖水平。将细胞以每孔1×10³个的密度接种于96孔板,在培养箱中培养1、2、3、4、5 d,每孔添加20 μL MTT溶液,置于培养箱内孵育4 d后弃去培养基,每孔加入150 μL DMSO轻摇10 min,检测每孔细胞450 nm波长处的光密度(optical density,OD)值,绘制细胞的生长曲线,同时纳入S-G组作为基线参照。

1.7 细胞迁移实验

将2×10⁵个细胞接种于6孔板上,细胞贴壁后,使用移液枪枪头对6孔板底部进行划痕处理,随后换无血清培养基培养,24 h后用倒置显微镜观察,并拍摄划痕区域,计算细胞的迁移距离,同时纳入S-G组作为基线参照。

1.8 流式细胞术检测细胞凋亡

将各组细胞按密度1×10³个/孔接种于96孔板,每组细胞设置3个复孔,培养72 h后,用不含乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)的胰蛋白酶消化离心,然后用磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)润洗。将细胞悬浮于1×膜联蛋白结合缓冲液中,然后向100 μL细胞悬浮液中加入5 μL膜联蛋白V(Annexin V)和1 μL碘化丙啶(propidium iodide, PI)试剂,并充分混合,在室温下避光孵育15 min。向每个样品中加入400 μL 1×膜联蛋白结合缓冲液终止染色。然后使用FACSCalibur流式细胞仪测定细胞凋亡率(Annexin V^+PI^++Annexin V^+PI^-)。

1.9 TGF-β刺激实验

为验证TGF-β/Smad通路在PRMT1沉默效应中的作用,在构建的SCC-25+si-PRMT1细胞基础上进行外源性TGF-β刺激实验。将转染并筛选后的SCC-25+si-PRMT1细胞进一步分为SCC-25+si-PRMT1+TGF-β组(以10 ng/mL TGF-β处理48 h)及SCC-25+si-PRMT1组(以等体积载体缓冲液处理作为对照)。刺激过程中保持细胞处于对数生长期,培养条件与前述实验一致(37 ℃、5% CO_2、含10%胎牛血清培养基)。

刺激结束后收集细胞,分别进行相关指标检测。Western blot检测TGF-β、p-Smad、Bax、Bcl-2及C-Caspase-3等蛋白表达水平,以GAPDH为内参;采用MTT法检测细胞增殖能力;通过细胞划痕实验评估细胞迁移率;利用流式细胞仪结合Annexin V-FITC/PI双染分析细胞凋亡率。

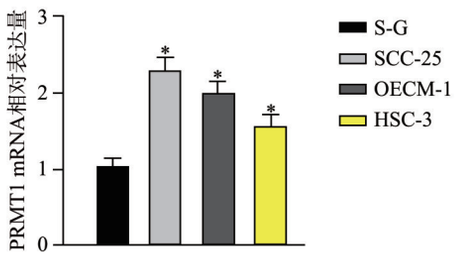
1.10 统计学处理

采用SPSS 21.0软件对数据进行统计学分析,计量资料数据经检验符合正态分布后,以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。多组间比较采用单因素方差分析,两组间差异分析采用t检验。$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PRMT1在口腔鳞状细胞癌细胞株与正常口腔黏膜细胞株的表达情况

与正常口腔黏膜细胞S-G相比,PRMT1 mRNA在各口腔鳞状细胞癌中均呈高表达,且在SCC-25细胞中表达水平最高,差异具有统计学意义($P<0.05$),见图1。



*:与S-G细胞比较,$P<0.05$

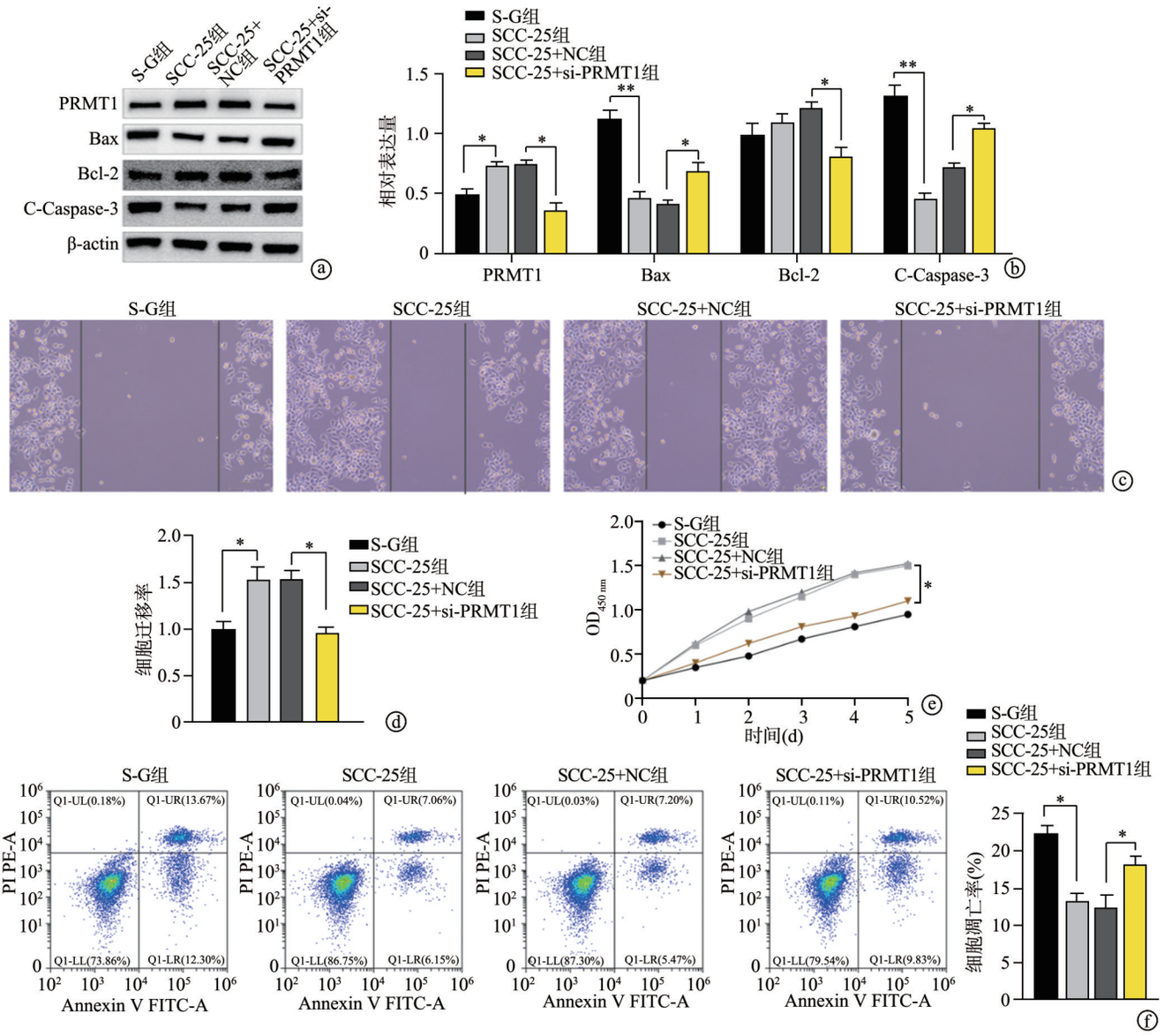
图1 不同细胞中PRMT1 mRNA的相对表达水平

2.2 PRMT1基因沉默对细胞增殖、迁移和凋亡的影响

Western blot检测结果显示,与SCC-25组和SCC-25+NC组相比,SCC-25+si-PRMT1组细胞中PRMT1蛋白水平降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);沉默PRMT1后,SCC-25细胞内促凋亡蛋白Bax、C-Caspase-3表达增加,抗凋亡蛋白Bcl-2表达降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见图2a、b。细胞划痕实验结果表明,与S-G组相比,SCC-25组细胞迁移能力明显上升($P<0.05$);与SCC-25+NC组相比,SCC-25+si-PRMT1组细胞迁移能力明显下降($P<0.05$),见图2c、d。MTT实验检测结果表明,与S-G组相比,SCC-25组细胞增殖活性随着时间推移显著增强($P<0.05$);沉默PRMT1后,SCC-25细胞的增殖活性明显降低,见图2e。流式检测结果显示,与SCC-25+NC组相比,SCC-25+si-PRMT1组细胞凋亡率升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见图2f。

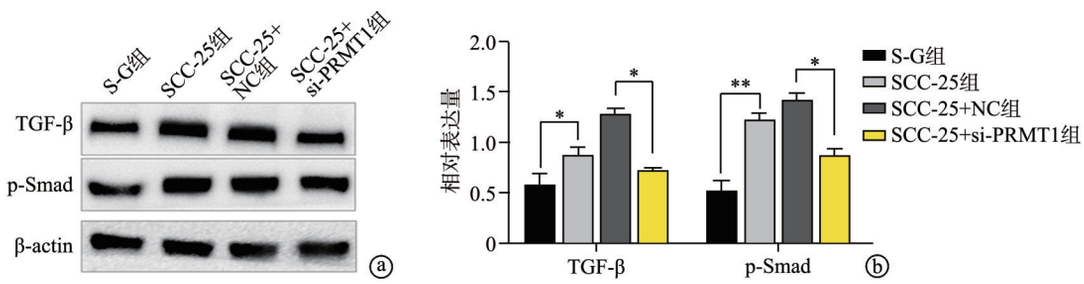
2.3 PRMT1基因沉默抑制TGF-β/Smad信号通路

Western blot实验表明,与S-G组相比,SCC-25组细胞中TGF-β、p-Smad蛋白均呈高表达($P<0.05$);与SCC-25+NC组相比,SCC-25+si-PRMT1组细胞中TGF-β、p-Smad表达水平均显著降低($P<0.05$),见图3。沉默PRMT1可能通过抑制TGF-β/Smad信号通路阻碍口腔鳞状细胞癌的发展。



a:Western blot检测si-PMRT1的干扰效率及其对SCC-25细胞中凋亡蛋白的影响;b:PRMT1、Bax、Bcl-2和C-Caspase-3蛋白表达的定量分析;c:细胞划痕实验检测细胞迁移能力;d:定量分析细胞迁移能力;e:定量分析细胞增殖能力(MTT实验);f:流式细胞术检测细胞凋亡率 *:$P<0.05$;**:$P<0.01$

图2 PRMT1基因沉默促进SCC-25细胞凋亡并抑制增殖和迁移



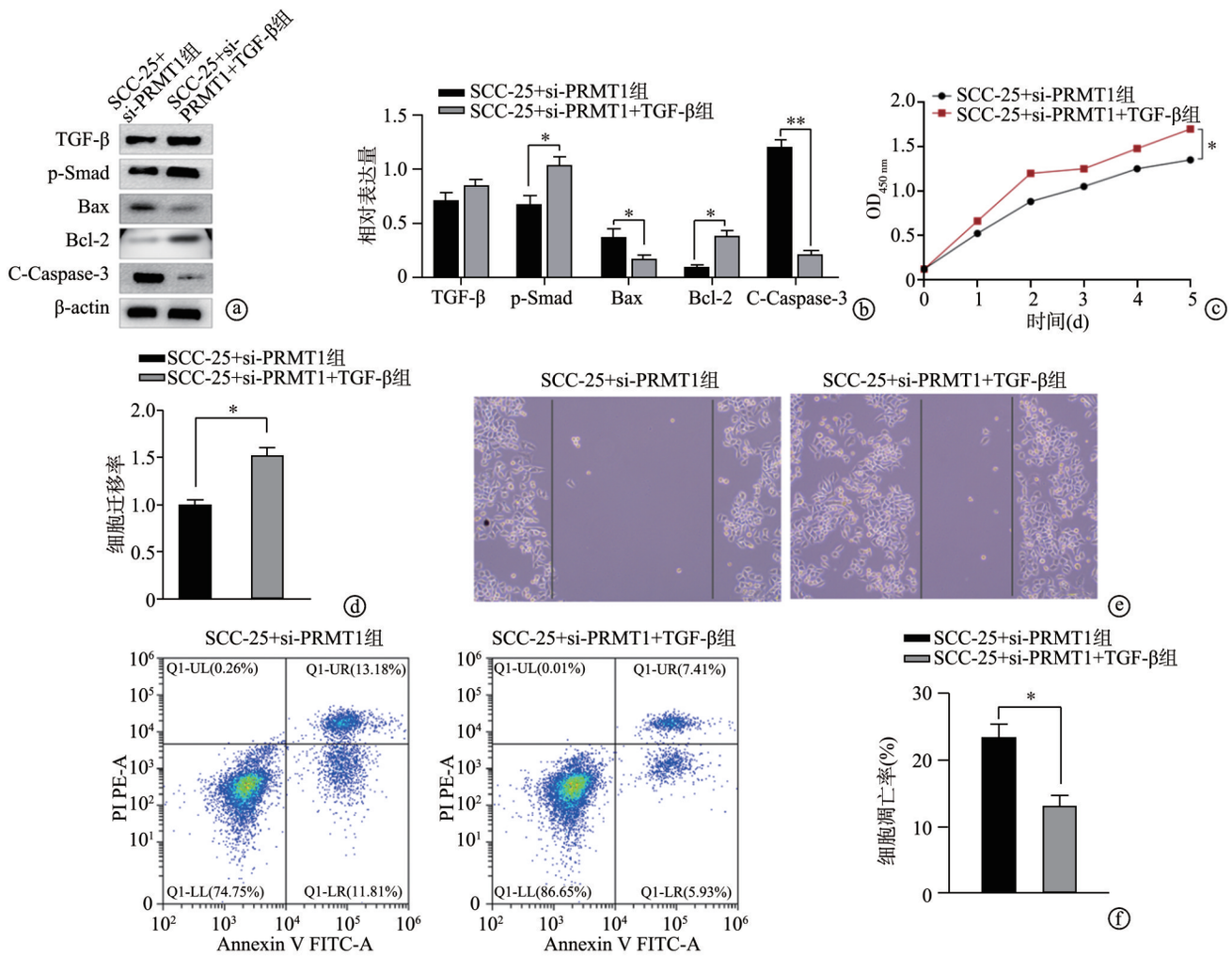
a:Western blot检测TGF-β、p-Smad表达;b:TGF-β和p-Smad表达的定量分析 *:$P<0.05$;**:$P<0.01$

图3 PRMT1基因沉默抑制SCC-25细胞中的TGF-β/Smad信号通路

2.4 TGF-β逆转PRMT1基因沉默对癌细胞的抑制作用

为进一步验证TGF-β/Smad信号通路在PRMT1基因沉默后抑制口腔鳞状细胞癌的发展中的作用,本研究对PRMT1基因沉默的SCC-25细胞使用TGF-β重组蛋白(SCC-25+si-PRMT1+TGF-β)处理48 h(10 ng/mL),Western blot结果显示,与SCC-25+si-PRMT1组相比,

SCC-25+si-PRMT1+TGF-β组细胞中TGF-β蛋白水平增加不显著($P>0.05$),细胞凋亡指标Bax和C-Caspase-3蛋白水平显著降低($P<0.05$),p-Smad、Bcl-2蛋白水平显著上调($P<0.05$),提示TGF-β/Smad通路被有效再激活,见图4a、b。MTT实验结果表明,与SCC-25+si-PRMT1组相比,SCC-25+si-PRMT1+TGF-β组细胞增殖能力增强($P<0.05$),见图4c。细胞划痕实验结果表明,与SCC-25+si-PRMT1组相比,SCC-25+si-PRMT1+TGF-β组细胞的迁移能力显著增强($P<0.05$),见图4d、e。流式检测结果表明,与SCC-25+si-PRMT1组相比,SCC-25+si-PRMT1+TGF-β组细胞凋亡率显著降低($P<0.05$),见图4f。综上所述,TGF-β逆转PRMT1基因沉默所产生的抑癌作用。



a:Western blot检测TGF-β重组蛋白对TGF-β/Smad信号通路蛋白和细胞凋亡蛋白的影响;b:定量分析TGF-β、p-Smad、Bax、Bcl-2、C-Caspase-3的蛋白表达;c:定量分析细胞增殖能力;d:定量分析细胞迁移能力;e:细胞划痕实验检测细胞迁移能力;f:流式细胞术检测细胞凋亡率 *:$P<0.05$;**:$P<0.01$

图4 TGF-β逆转了沉默PRMT1基因产生的抑癌作用

3 讨论

PRMTs的高表达与各种癌症的发生密切相关[10]。本研究分析了PRMT1在正常口腔黏膜细胞S-G和口腔鳞状细胞癌细胞SCC-25、OECM-1、HSC-3中的转录水平,结果表明,PRMT1在口腔鳞状细胞癌细胞中的表达明显高于正常口腔黏膜细胞,且在SCC-25细胞中表达最高。因此,选择SCC-25细胞进行后续实验。本研究发现PRMT1基因沉默后,SCC-25细胞增殖和迁移能力受到明显抑制,细胞凋亡率显著增加。研究表明,TGF-β/Smad信号通路的活性显著降低,在口腔鳞状细胞癌的发生发展中起关键作用[11-12]。长链非编码RNA ANRIL通过TGF-β/Smad信号通路促进口腔鳞状细胞癌的进展[9]。在EGFR突变型非小细胞肺癌中,TGF-β/Smad信号通路参与了PD-L1诱导的对表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂(epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors, EGFR-TKIs)的

耐药性[13],因此,PRMT1沉默抑制TGF-β/Smad通路,为解释其抑癌作用提供了新的证据。本研究检测了TGF-β及其下游p-Smad的蛋白水平,结果显示,TGF-β和p-Smad在口腔鳞状细胞癌细胞SCC-25中的表达明显高于正常口腔黏膜细胞S-G,而沉默PRMT1基因后,SCC-25细胞中TGF-β和p-Smad呈现低表达。为了进一步验证TGF-β/Smad信号通路在PRMT1基因介导的口腔鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡和迁移过程中扮演的角色,本研究通过在SCC-25细胞中沉默PRMT1基因后,使用TGF-β重组蛋白以激活TGF-β/Smad信号通路,结果表明,激活的TGF-β/Smad信号通路逆转了PRMT1基因沉默导致的口腔鳞状细胞癌细胞凋亡、增殖和迁移。由此说明,TGF-β/Smad信号通路介导PRMT1参与口腔鳞状细胞癌的增殖、凋亡和迁移过程。

蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mechanistic target of rapamycin, mTOR)信号通路是肿瘤发生的内在因素,抑制Akt/mTOR信号通路能调节口腔鳞状细胞癌的增殖、血管新生、侵袭、转移和上皮间质转化,从而减缓口腔鳞状细胞癌的进展[[14-15]]。尤其在上皮间质转化过程中,极化的上皮癌细胞失去了紧密的细胞连接,获得了具有间充质细胞特性的侵袭能力,因而在肿瘤的侵袭和转移中起重要作用[16]。有研究报道,抑制TGF-β联合吉西他滨治疗,能增加口腔鳞状细胞癌对吉西他滨的敏感性,同时减少口腔鳞状细胞癌的上皮间质转化,从而提高口腔鳞状细胞癌化疗的成功率[17]。本研究提示PRMT1的沉默可能与TGF-β/Smad通路在上皮间质转化过程中的调控作用密切相关,但是否存在PRMT1通过与Akt/mTOR通路交叉调控发挥作用的机制,仍需进一步深入研究。

综上所述,沉默PRMT1基因不仅抑制肿瘤细胞的增殖和迁移,促进其凋亡进程,同时显著抑制了肿瘤细胞内激活的TGF-β/Smad信号通路,而TGF-β逆转PRMT1基因沉默所产生的抑癌作用。因此,PRMT1具有成为口腔鳞状细胞癌治疗新靶点的潜力。

[参考文献]

[1] Yang J, Guo K, Zhang A, et al. Survival analysis of age-related oral squamous cell carcinoma: a population study based on SEER[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 413. doi: 10.1186/s40001-023-01345-7.

[2] Kim MJ, Ahn KM. Prognostic factors of oral squamous cell carcinoma: the importance of recurrence and pTNM stage[J]. Maxillofac Plast Reconstr Surg, 2024, 46(1): 8. doi: 10.1186/s40902-024-00410-3.

[3] Cao M, Nguyen T, Song J, et al. Biomedical effects of protein arginine methyltransferase inhibitors[J]. J Biol Chem, 2025, 301(3): 108201. doi: 10.1016/j.jbc.2025.108201.

[4] Nicholson TB, Chen T, Richard S. The physiological and pathophysiological role of PRMT1-mediated protein arginine methylation[J]. Pharmacol Res, 2009, 60(6): 466-474. doi: 10.1016/j.phrs.2009.07.006.

[5] Vezzalini M, Aletta JM, Beghelli S, et al. Immunohistochemical detection of arginine methylated proteins (MeRP) in archival tissues[J]. Histopathology, 2010, 57(5): 725-733. doi: 10.1111/j.1365-2559.2010.03684.x.

[6] Yang Y, Bedford MT. Protein arginine methyltransferases and cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2013, 13(1): 37-50. doi: 10.1038/nrc3409.

[7] Li WJ, Chen YC, Lin YA, et al. Hypoxia-induced PRMT1 methylates HIF2β to promote breast tumorigenesis via enhancing glycolytic gene transcription[J]. Cell Rep, 2025, 44(4): 115487. doi: 10.1016/j.celrep.2025.115487.

[8] Chuang CY, Chang CP, Lee YJ, et al. PRMT1 expression is elevated in head and neck cancer and inhibition of protein arginine methylation by adenosine dialdehyde or PRMT1 knockdown downregulates proliferation and migration of oral cancer cells[J]. Oncol Rep, 2017, 38(2): 1115-1123. doi: 10.3892/or.2017.5737.

[9] Liu L, Ning SB, Fu S, et al. Effects of lncRNA ANRIL on proliferation and apoptosis of oral squamous cell carcinoma cells by regulating TGF-β/Smad pathway[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(14): 6194-6201. doi: 10.26355/eurrev_201907_18435.

[10] Yoshimatsu M, Toyokawa G, Hayami S, et al. Dysregulation of PRMT1 and PRMT6, type I arginine methyltransferases, is involved in various types of human cancers[J]. Int J Cancer, 2011, 128(3): 562-573. doi: 10.1002/ijc.25366.

[11] Xiao Z, Tian Y, Jia Y, et al. RUNX3 inhibits the invasion and migration of esophageal squamous cell carcinoma by reversing the epithelial-mesenchymal transition through TGF-β/Smad signaling[J]. Oncol Rep, 2020, 43(4): 1289-1299. doi: 10.3892/or.2020.7508.

[12] Takahashi K, Akatsu Y, Podyma-Inoue KA, et al. Targeting all transforming growth factor-β isoforms with an Fc chimeric receptor impairs tumor growth and angiogenesis of oral squamous cell cancer[J]. J Biol Chem, 2020, 295(36): 12559-12572. doi: 10.1074/jbc.RA120.012492.

[13] Zhang Y, Zeng Y, Liu T, et al. The canonical TGF-β/Smad signalling pathway is involved in PD-L1-induced primary resistance to EGFR-TKIs in EGFR-mutant non-small-cell lung cancer[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 164. doi: 10.1186/s12931-019-1137-4.

[14] Huang F, Xin C, Lei K, et al. Noncoding RNAs in oral premalignant disorders and oral squamous cell carcinoma[J]. Cell Oncol (Dordr), 2020, 43(5): 763-777. doi: 10.1007/s13402-020-00521-9.

[15] Harsha C, Banik K, Ang HL, et al. Targeting AKT/mTOR in oral cancer: mechanisms and advances in clinical trials[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3285. doi: 10.3390/ijms21093285.

[16] Tan Y, Wang Z, Xu M, et al. Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions[J]. Int J Oral Sci, 2023, 15(1): 44. doi: 10.1038/s41368-023-00249-w.

[17] Xuan YZ, Jin CR, Yang KJ. TGF-β downregulation overcomes gemcitabine resistance in oral squamous cell carcinoma[J]. Cancer Biomark, 2020, 29(2): 179-187. doi: 10.3233/CBM-201456.

(编辑:杨 颖)