



# 尿激酶型纤溶酶原激活剂在口腔鳞状细胞癌模型中的动态演替\*

罗钰雯<sup>①</sup>, 黄雪琳, 崔博淼, 吉宁, 张平<sup>①△</sup>

四川大学华西口腔医学院 口腔疾病防治全国重点实验室(成都 610041)

**【摘要】** 目的 利用4-硝基喹啉-1-氧化物(4-nitroquinoline 1-oxide, 4-NQO)诱导的小鼠口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)模型, 系统解析尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, uPA)在癌变进程中的动态变化。**方法** 将65只5周龄的野生型C57BL/6小鼠随机分为2组, 其中50只为4-NQO组, 每日以100 μg/mL 4-NQO喂养, 另15只为对照组以无菌水喂养。分别于12、16、20、22、24周随机称取10只4-NQO组小鼠与3只对照组小鼠并处死, 采舌样本进行HE染色初步判断OSCC的形成, 并进行免疫荧光染色与实时荧光定量PCR检测OSCC形成过程中舌体组织中的uPA动态表达水平。**结果** 给药16周起, 4-NQO组小鼠体质量开始低于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 且随给药时间延长, 体质量下降越为明显。4-NQO组的舌体组织病理变化呈现出明显的时间依赖性进展: 给药12周开始出现增生与轻度不典型增生, 给药第22周出现中度与重度不典型增生和癌, 在给药22周时癌变率为25%, 24周时升至70%。免疫荧光染色及qPCR结果显示, 随OSCC疾病进程, 组织中uPA表达明显上调( $P < 0.0001$ )。**结论** 本研究不仅证实了4-NQO诱导的OSCC模型呈现典型渐进特征, 更揭示了uPA在肿瘤侵袭中的变化, 为早期诊断及精准治疗策略的制定奠定了理论基础, 同时对于提升患者预后具有重要的潜在临床价值和研究意义。

**【关键词】** 口腔鳞状细胞癌 4-NQO uPA

## Dynamic Succession of Urokinase-Type Plasminogen Activator in an Oral Squamous Cell Carcinoma Model

LUO Yuwen<sup>①</sup>, HUANG Xuelin, CUI Bomiao, JI Ning, ZHANG Ping<sup>①△</sup>. State Key Laboratory of Oral Diseases, National Center for Stomatology, National Clinical Research Center for Oral Diseases, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: pingzhang68@hotmail.com

**【Abstract】 Objective** To systematically characterizes the temporal changes in urokinase-type plasminogen activator (uPA) over the course of neoplastic progression using a mouse oral squamous cell carcinoma (OSCC) model induced by 4-nitroquinoline-1-oxide (4-NQO). **Methods** A total of 65 wild-type C57BL/6 mice of 5 weeks old were randomly assigned to two groups, a 4-NQO group ( $n = 50$ ), which received daily administration of 100 μg/mL 4-NQO in drinking water, and a control group ( $n = 15$ ), which received sterile water. At 12, 16, 20, 22, and 24 weeks, 10 mice from the 4-NQO group and 3 from the control group were randomly selected, weighed, and sacrificed. Tongue tissues were collected for hematoxylin-eosin (HE) staining to preliminarily assess OSCC development, and for immunofluorescence staining and quantitative real-time PCR to evaluate dynamic uPA expression in tongue tissues during OSCC progression. **Results** After 16 weeks of exposure, 4-NQO-treated mice exhibited significantly lower body mass compared with that of the controls ( $P < 0.05$ ) and the weight loss became increasingly more pronounced over time. Histopathological changes in tongue tissues progressed in a clearly time-dependent manner—hyperplasia and mild dysplasia emerged at week 12, while moderate-to-severe dysplasia and carcinoma were observed by week 22, yielding a tumorigenic rate of 25%, which escalated to 70% by week 24. Immunofluorescence and qPCR analyses demonstrated a pronounced, progressive up-regulation of uPA expression in lesional tissues as OSCC progressed ( $P < 0.0001$ ). **Conclusion** This study not only confirmed the uniqueness of the 4-NQO model in OSCC research, but also revealed the changes in uPA during tumor invasion. These findings provide a theoretical foundation for the development of early diagnosis and precision treatment strategies, holding significant potential clinical value and research importance for improving patient prognosis.

**【Key words】** Oral squamous cell carcinoma 4-nitroquinoline 1-oxide Urokinase-type plasminogen activator

口腔癌是全球第六大恶性肿瘤, 特指发生于口唇、颊黏膜、牙龈、舌、腭及颌面部皮肤等部位的鳞状上皮来源

的恶性肿瘤。其中约90%在组织结构上属于口腔鳞状细胞癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)<sup>[1]</sup>, OSCC也是头颈部鳞癌(head and neck squamous cell carcinoma, HNSCC)最常见的类型<sup>[2]</sup>。根据2020年全球癌症观察站(Global Cancer Observatory, GCO)数据显示, 全球共报告

\* 四川省科技厅重点研发项目(No. 2022YFS01118)资助

△ 通信作者, E-mail: pingzhang68@hotmail.com

出版日期: 2025-07-20

377713例OSCC病例,呈现出亚洲聚集性且中老年男性更容易受到该病的侵袭<sup>[1]</sup>。OSCC不仅具有局部侵袭性强的特征,更容易发生颈部淋巴结的转移<sup>[3]</sup>。尽管治疗手段不断取得进步,包括手术,放疗化疗等联合方案,但患者的生存率仍仅有50%<sup>[1]</sup>。此外,治疗后残疾的发生率极高,包括吞咽困难、畸形和味觉失常,进而影响患者的预后<sup>[4-5]</sup>。因此,为了开发更有效的OSCC治疗方法,更深入地了解OSCC的形成以及在形成过程中相关因子的变化情况对于制定新型治疗策略至关重要。

在OSCC的恶性进展过程中,从正常的黏膜上皮到癌前病变(主要包括黏膜白斑、扁平苔藓等)到恶性肿瘤,涉及基因突变、蛋白质异常表达和信号通路失调等多种变化<sup>[6]</sup>。其中尿激酶型纤溶酶原激活剂(urokinase-type plasminogen activator, uPA)为代表的蛋白酶系统,通过AP-1依赖的转录机制进行调控<sup>[7-9]</sup>。uPA是一种丝氨酸蛋白酶,是外源性纤溶途径的激活剂,在生理和病理条件下通过酶促反应参与细胞迁移和组织修复,介导细胞外基质(extracellular matrix, ECM)蛋白的水解,裂解IV型胶原,激活纤溶酶原为纤溶酶,直接降解细胞外基质和基底膜,参与正常和病理组织的清除<sup>[10]</sup>。uPA可以通过直接上调VEGF信号或释放储存在ECM中的信号分子,激活与细胞增殖和迁移相关的信号通路,发挥诱导血管生成的作用<sup>[11]</sup>。此外,临床研究证实,uPA高水平表达与OSCC淋巴结转移率升高及复发风险增加相关<sup>[10]</sup>,提示其可能成为潜在的肿瘤检测或治疗的生物标志物。因此,uPA在OSCC临床诊断中的价值值得进一步研究。

基于前期实验表明,由健康个体到癌前病变再向OSCC恶性转化的患者唾液及组织切片样本中的uPA表达呈现逐渐升高的趋势<sup>[12]</sup>。但由于样本量有限,uPA作为生物标志物的潜在价值需要进行进一步验证。因此本研究引入4-NQO自然饮水诱导小鼠自发成瘤模型,通过监测uPA在OSCC形成过程中的变化,系统评估其作为早期诊断标志物及治疗靶点的可行性,从而为后续转化研究奠定理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

SPF级C57BL/6品系5周龄雌鼠购自江苏集萃药康生物科技股份有限公司,并饲养于四川大学华西口腔医学院口腔疾病模型研究中心,动物饲养条件为恒温(20~26℃),湿度30%~70%,明暗周期为12 h/12 h。

### 1.2 主要试剂

4-硝基喹啉-N-氧化物(4-NQO)(sigma),丙二醇(麦

克林),磷酸缓冲盐溶液(PBS),PrimeSTAR Max Premix(2×)、Premix Taq(TaKaRa Taq Version 2.0 plus dye)、5×PrimeScript RT Master Mix(TaKaRa),TRIzol(invitrogen),4%多聚甲醛,uPA(proteintech)。

### 1.3 OSCC小鼠动物模型的建立

将240 mg的4-NQO溶解在48 mL丙二醇中,通过超声使其完全溶解,制备成5 mg/mL的母液,4℃冰箱备用。在使用时,取母液加入无菌水稀释成100 μg/mL的4-NQO用于喂养小鼠。将购买的65只SPF C57雌鼠,随机分为2组,其中50只为4-NQO组,每日以100 μg/mL 4-NQO喂养,另15只为对照组以无菌水喂养。分别于12、16、20、22、24周时随机取10只4-NQO组小鼠与3只对照组小鼠称重并处死,采舌样本进行后续实验。所有实验均按照动物保护机构和动物伦理委员会的批准进行,批件号为:WCHSIRB-D-2021-366。

### 1.4 HE染色

将采集的舌组织样本一分为二,其中一半放入体积分数为4%的多聚甲醛中固定48 h。固定后的组织经脱水后进行石蜡包埋,随后切成5 μm厚的切片。切片经二甲苯脱蜡后,采用苏木素-伊红(HE)常规染色法进行染色,并在显微镜下观察舌上皮组织的病理变化,用于组织病理学分析。

### 1.5 免疫荧光染色

将石蜡样本切为3 μm脱蜡后进行免疫荧光染色:使用EDTA antigen retrieving buffer进行抗原修复后,滴加可覆盖组织的内源性过氧化氢酶阻断剂,常温避光孵育10 min,孵育uPA(1:100)一抗稀释液28℃避光振荡孵育20 min, PBS洗涤3次(2 min/次),二抗28℃避光振荡孵育20 min, PBS洗涤3次(2 min/次),进行TSA显色反应与抗体洗脱,在使用DAPI对细胞核进行染色后,采用中性树脂进行封片处理。将切片置于多通道荧光扫描仪下观察并采集图像,后续使用ImageJ对图像进行平均荧光强度分析。

### 1.6 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)

将取下的另一半舌样本置于-80℃,再取二分之一磨成匀浆后用Trizol法提取其RNA,反转录为cDNA后用于荧光定量检测模板。

用荧光定量试剂盒推荐的20 μL反应体系,反应程序为:95℃预变性30 s,95℃变性5 s,60℃退火30 s,60℃延伸1 min,共40个循环,延伸结束后收集荧光信号。熔解曲线的反应程序为:先升温至95℃,在降至60℃后,再以0.5℃/s递增升温至95℃。引物由擎科生物合成,序列见表1,检查熔解曲线以确保特异性。以GAPDH作为内参

表 1 RT-qPCR引物  
Table 1 Primers for RT-qPCR

Gene	Forward primer (5'→3')	Reverse primer (5'→3')
GAPDH	TGTGTCCGTCGTGGATCTGA	TTGCTGTTGAAGTCGCAGGAG
uPA	AGCCATCCAGGTCCATAC	ATAAGCGGTCTCCAGAAT

基因, 使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算各个基因表达情况。

1.7 统计学方法

所有实验均独立重复至少3次, 实验数据通过GraphPad Prism 8.0软件进行分析和绘图。两组间的比较采用非配对双尾Student's *t*检验, 两组以上的比较采用One-way ANOVA检验, 并采用Tukey's多重比较进行两两比较分析,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4-NQO饮水诱导OSCC小鼠模型的动态进展

4-NQO组与对照组在给药初期(5~12周)的精神状态与体质量差异均无统计学意义, 随着4-NQO给药时间增长, 小鼠体质量急剧下降, 给药16周起, 4-NQO组体质量低于对照组( $P < 0.05$ ), 且随给药时间延长, 体质量下降越为明显, 见图1。并伴随脊柱弯曲、毛发蓬松等异常体态, 而对照组则始终维持健康状态, 精神良好。

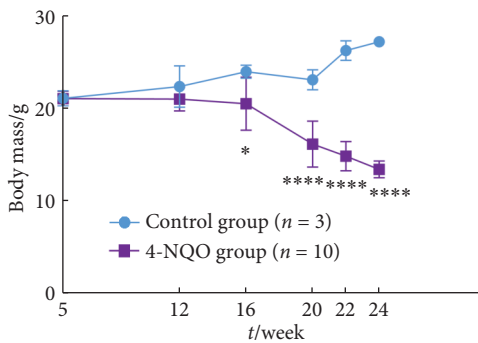


图 1 4-NQO组与对照组小鼠体质量变化

Fig 1 The changes in body mass of mice in the 4-NQO group and the control group

\*  $P < 0.05$ , \*\*\*\*  $P < 0.0001$ , vs, control group.

解剖学观察(图2)显示, 对照组小鼠舌体在整个实验过程中始终呈现粉红色, 弹性良好且舌乳头分布均匀, 4-NQO组在第12周时可见舌体表面轻微皱褶, 但舌体红润, 第16周舌黏膜开始出现白色斑块, 判断为癌前病变标志, 一例样本可见约2 mm花椰菜样增生, 20周后, 舌乳头大面积消失, 出现白色疣状、花椰菜样、颗粒状增生, 白色片状的斑点斑块, 第22~24周时舌表面粗糙程度加剧, 多数样本出现大小不一并高出舌面的隆起性增生。

2.2 组织病理学分期与4-NQO暴露时长的关联

4-NQO组的舌体组织病理变化呈现出明显的时间

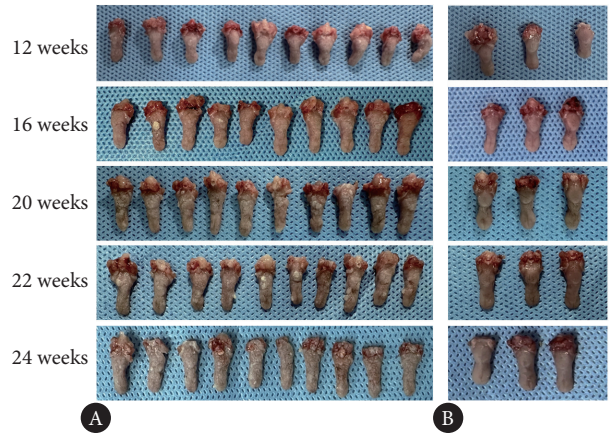


图 2 4-NQO喂养小鼠舌部病变

Fig 2 Tongue lesions in 4-NQO-fed mice

A, 4-NQO group; B, control group.

依赖性进展(图3): 在给药12周前均为正常上皮细胞(normal, NOR), 给药12周开始出现增生(hyperplasia, HYP)与轻度不典型增生(mild dysplasia, DYS), 给药第22周出现中度与重度不典型增生(moderate to severe dysplasia, CIS)和癌(carcinoma, CAR), 在给药22周时癌变率为25%, 24周时升至70%。

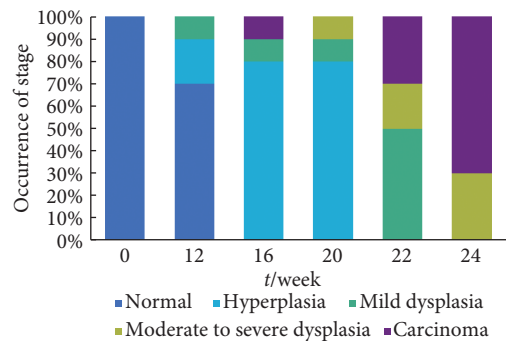


图 3 4-NQO暴露时长与病变发生率 (n=10)

Fig 3 The occurrence of lesion associated with the duration of 4-NQO exposure (n = 10)

2.3 uPA蛋白在不同OSCC病理阶段的表达特征

对平均荧光强度分析(图4)显示, OSCC组织中的uPA表达量与正常组织相比增加( $P < 0.001$ ), 且恶性程度越高, uPA的表达量越多。

2.4 不同病变组织中的uPA mRNA表达水平

qPCR检测进一步验证uPA表达上调趋势, 如图5所示, 与正常组织相比, 癌变组织中uPA mRNA水平升高

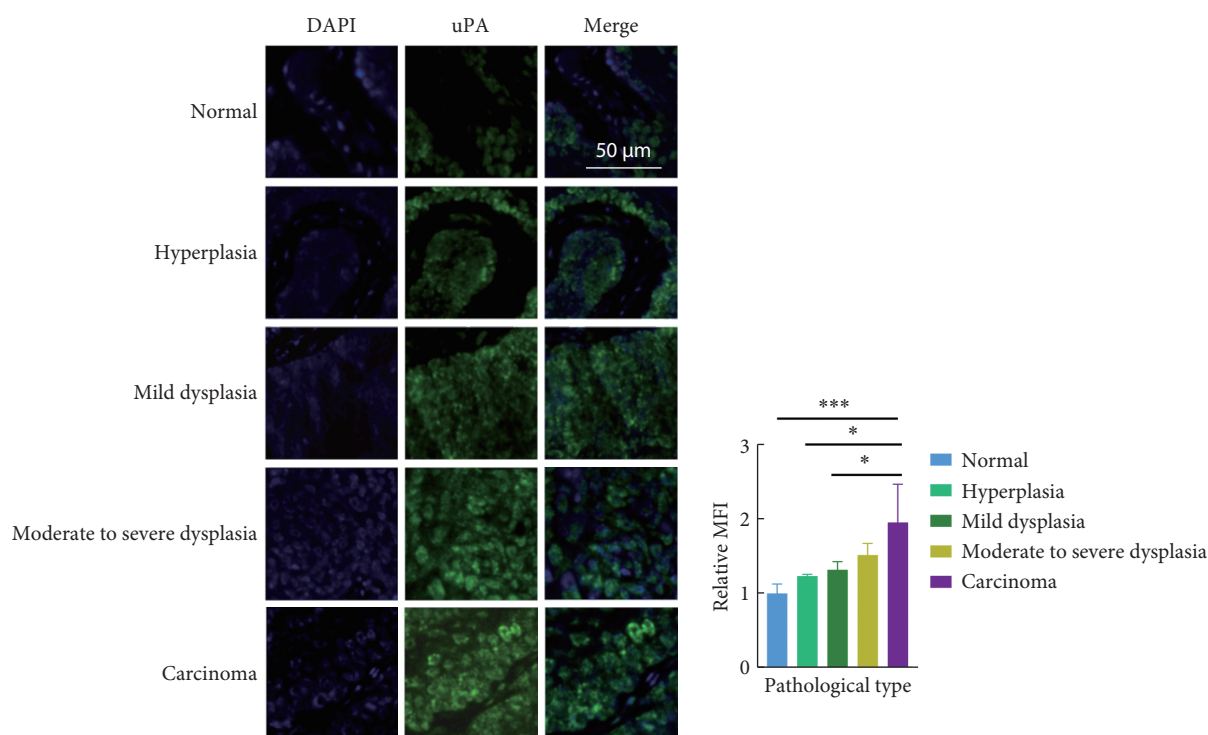


图 4 uPA在4-NQO诱导OSCC不同病理阶段中的荧光表达

Fig 4 Fluorescence expression of uPA in 4-NQO-induced OSCC at different pathological stages

MFI: mean fluorescence intensity.  $n = 5$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.001$ .

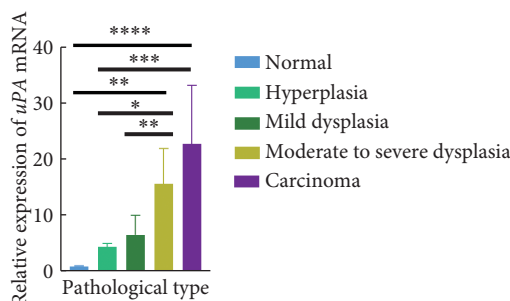


图 5 uPA mRNA在OSCC进展中的动态表达

Fig 5 Dynamic expression of uPA mRNA during OSCC progression

$n = 5$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , \*\*\*  $P < 0.001$ , \*\*\*\*  $P < 0.0001$ .

20倍( $P < 0.0001$ ),且恶性程度越高,uPA mRNA的表达量越多。

### 3 讨论

HNSCC诱发因素主要为人类乳头瘤病毒(HPV)、吸烟和酗酒<sup>[13]</sup>。本研究选择4-NQO诱导的小鼠口腔癌模型,源于其能够精准模拟人类OSCC的多阶段进展特征,从癌前病变到浸润性癌的病理演变与患者临床进程高度一致<sup>[14]</sup>,这为解析OSCC微环境动态变化提供了独特研究窗口。

虽然体外研究因操作简便、成本低廉等优势被广泛

应用于初步探索,但其无法完全模拟肿瘤微环境的复杂性,导致药物响应预测存在偏差。因此,建立能够反映OSCC完整生物学特征的动物模型至关重要。目前用于研究OSCC的动物模型包括小鼠、大鼠、仓鼠和犬猫<sup>[15]</sup>,其中因小鼠3年寿命满足长期致癌研究,可构建转基因模型,使其成为最常用的动物模型。常规用于研究OSCC的三种方法包括移植、基因工程或使用化学致癌物。尽管异种移植和同基因模型具有肿瘤均质性,但在免疫缺陷小鼠身上进行T细胞在肿瘤进展中的作用无法研究<sup>[16]</sup>。相比之下,4-NQO化学诱导模型能够完整保留上皮-间质互作、血管新生及免疫细胞浸润等关键微环境特征<sup>[17]</sup>,使其成为机制研究的黄金标准。

在口腔化学诱导剂中[如20-甲基胆蒽(20MC)、9,10-二甲基-1,2-苯并蒽(DMBA)等],4-NQO因其独特的机制成为首选。其他致癌物缺乏引发致癌反应的效力,或导致组织损伤,从而阻碍了OSCC的研究<sup>[18]</sup>。4-NQO的基因毒性主要通过嘌呤加合物诱导DNA突变<sup>[19]</sup>。此外,4-NQO使细胞产生氧化应激反应,通过激活p53和hRas突变并抑制p16表达,模拟烟草致癌效应<sup>[20-22]</sup>。更重要的是,4-NQO诱导的癌变过程是在其正常微环境中发生的,完整保留了免疫微环境的空间异质性,其病变进展的时序特征(增生→不典型增生→癌变)与患者组织变化高度吻合<sup>[23]</sup>。

有研究表明,该模型在转基因小鼠中可加速OSCC发展进程,为免疫治疗评估提供理想平台<sup>[24]</sup>。

在4NQO诱导形成OSCC的小鼠模型中,舌头病变已被证明从增生到不典型增生到乳头状瘤再到侵袭性鳞状细胞癌<sup>[25]</sup>。本研究与其得到的癌变过程相一致,但约存在10%的个体在16周时提前癌变,基于此,建议实验采样时间应小于4-NQO喂养后16周,而终点观察需延长至24周以上,以平衡模型稳定性与个体差异风险。

uPA系统是一个普遍存在的蛋白水解酶系统,由uPA、其各自的uPA受体(uPAR)和两种uPA与uPAR相关的抑制剂(PAI-1和PAI-2)组成,共同重塑组织基质<sup>[26-27]</sup>。其在多种癌症(如肺癌<sup>[28]</sup>、乳腺癌<sup>[29]</sup>、卵巢癌<sup>[30]</sup>、直肠癌<sup>[31]</sup>)中促进肿瘤迁移与肿瘤微环境调节已得到了广泛的证实。尤其是在食管鳞状细胞癌中,uPA的高表达与肿瘤侵袭深度,淋巴结转移呈正相关<sup>[32]</sup>。此外,相关研究表明,uPA可能参与肿瘤血管生成<sup>[33]</sup>,这可为原发肿瘤的生长提供营养,并允许肿瘤转移。本研究发现在OSCC生长的过程中,uPA的表达随着病理分级升高而递增,这与OSCC患者癌组织与癌旁正常组织中uPA表达的检测结果相一致。由于动物饲养的局限性,本研究未能获取生存数据,但既往研究显示uPA高表达的患者3年生存率低于阴性表达患者<sup>[10]</sup>,提示其作为预后标志物的潜在价值。此外,uPA是广谱蛋白酶纤溶酶的主要激活剂之一,它可以导致其他蛋白酶(如MMPs)的进一步激活<sup>[34]</sup>,已有研究表明,肿瘤微环境中的可溶性因子,例如TGF- $\beta$ 1、PAI-1和uPA,可以潜在地影响细胞迁移和侵袭<sup>[35]</sup>。因此后续需通过条件性基因敲除等手段,深入解析uPA在OSCC微环境中的调控网络,为临床药物的研究提供重要的理论指导。

综上所述,本研究采用4-NQO诱导小鼠模拟OSCC自发形成,阐明了4-NQO诱导的小鼠舌体病变呈现典型渐进特征(增生 $\rightarrow$ 癌变),并揭示了uPA在OSCC形成过程中的动态变化,有望将uPA开发成为检测和治疗OSCC的潜在靶点。

\* \* \*

**作者贡献声明** 罗钰雯负责论文构思、数据审编、正式分析、调查研究、研究方法、验证和初稿写作,黄雪琳负责数据审编、研究方法、验证和可视化,崔博森负责数据审编、提供资源和监督指导,吉宁负责数据审编、研究方法、提供资源和审读与编辑写作,张平负责论文构思、数据审编、经费获取、研究项目管理、提供资源、监督指导和审读与编辑写作。所有作者已经同意将文章提交给本刊,且对将要发表的版本进行最终定稿,并同意对工作的所有方面负责。

**Author Contribution** LUO Yuwen is responsible for conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, methodology, validation, and

writing--original draft. HUANG Xuelin is responsible for data curation, methodology, validation, and visualization. CUI Bomiao is responsible for data curation, resources, and supervision. JI Ning is responsible for data curation, methodology, resources, and writing--review and editing. ZHANG Ping is responsible for conceptualization, data curation, funding acquisition, project administration, resources, supervision, and writing--review and editing. All authors consented to the submission of the article to the Journal. All authors approved the final version to be published and agreed to take responsibility for all aspects of the work.

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**Declaration of Conflicting Interests** All authors declare no competing interests.

## 参 考 文 献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- [2] SAIKIA P J, PATHAK L, MITRA S, *et al.* The emerging role of oral microbiota in oral cancer initiation, progression and stemness. *Front Immunol*, 2023, 14: 1198269. doi: 10.3389/fimmu.2023.1198269.
- [3] OIKAWA Y, MICHI Y, TSUSHIMA F, *et al.* Management of retropharyngeal lymph node metastasis in oral cancer. *Oral Oncol*, 2019, 99: 104471. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.104471.
- [4] LINSEN S S, GELLRICH N C, KRÜSKEMPER G. Age- and localization-dependent functional and psychosocial impairments and health related quality of life six months after OSCC therapy. *Oral Oncol*, 2018, 81: 61-68. doi: 10.1016/j.oraloncology.2018.04.011.
- [5] MEIER J K, SCHUDERER J G, ZEMAN F, *et al.* Health-related quality of life: a retrospective study on local vs. microvascular reconstruction in patients with oral cancer. *BMC Oral Health*, 2019, 19(1): 62. doi: 10.1186/s12903-019-0760-2.
- [6] TAN Y, WANG Z, XU M, *et al.* Oral squamous cell carcinomas: state of the field and emerging directions. *Int J Oral Sci*, 2023, 15(1): 44. doi: 10.1038/s41368-023-00249-w.
- [7] NERLOV C, De CESARE D, PERGOLA F, *et al.* A regulatory element that mediates co-operation between a PEA3-AP-1 element and an AP-1 site is required for phorbol ester induction of urokinase enhancer activity in HepG2 hepatoma cells. *EMBO J*, 1992, 11(12): 4573-4582. doi: 10.1002/j.1460-2075.1992.tb05559.x.
- [8] GAIRE M, MAGBANUA Z, MCDONNELL S, *et al.* Structure and expression of the human gene for the matrix metalloproteinase matrilysin. *J Biol Chem*, 1994, 269(3): 2032-2040. doi: 10.1016/S0021-9258(17)42131-4.
- [9] SATO H, SEIKI M. Regulatory mechanism of 92 kDa type IV collagenase gene expression which is associated with invasiveness of tumor cells. *Oncogene*, 1993, 8(2): 395-405.
- [10] MA Y, LIU Y, MENG H. Prognostic evaluation of oral squamous cell carcinoma based on pleiotrophin, urokinase plasminogen activator, and glycoprotein nonmetastatic melanoma protein B expression. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(45): e35634. doi: 10.1097/MD.00000000000035634.
- [11] DERYUGINA E I, QUIGLEY J P. Tumor angiogenesis: MMP-mediated induction of intravasation- and metastasis-sustaining neovasculature. *Matrix Biol*, 2015, 44-46: 94-112. doi: 10.1016/j.matbio.2015.04.004.
- [12] KANG Y, CHEN J, LI X, *et al.* Salivary KLK5 and uPA are potential biomarkers for malignant transformation of OLK and OLP. *Cancer Biomark*, 2021, 31(4): 317-328. doi: 10.3233/CBM-203105.
- [13] TRAN Q, MADDINENI S, ARNAUD E H, *et al.* Oral cavity cancer in young, non-smoking, and non-drinking patients: a contemporary review. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2023, 190: 104112. doi: 10.1016/j.critrevonc.2023.104112.
- [14] 张琦, 石晶. 口腔白斑病动物模型的研究进展. *口腔医学研究*, 2025, 41(3): 179-183. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2025.03.001.

- ZHANG Q, SHI J. Research progress in animal models of oral leukoplakia. *J Oral Sci Res*, 2025, 41(3): 179-183. doi: 10.13701/j.cnki.kqxyj.2025.03.001.
- [15] SAGHEER S H, WHITAKER-MENEZES D, HAN J Y S, *et al.* 4NQO induced carcinogenesis: a mouse model for oral squamous cell carcinoma. *Methods Cell Biol*, 2021, 163: 93-111. doi: 10.1016/bs.mcb.2021.01.001.
- [16] HE D, ZHANG J, WU W, *et al.* A novel immunodeficient rat model supports human lung cancer xenografts. *FASEB J*, 2019, 33(1): 140-150. doi: 10.1096/fj.201800102RR.
- [17] LI Q, DONG H, YANG G, *et al.* Mouse tumor-bearing models as preclinical study platforms for oral squamous cell carcinoma. *Front Oncol*, 2020, 10: 212. doi: 10.3389/fonc.2020.00212.
- [18] KANOJIA D, VAIDYA M M. 4-nitroquinoline-1-oxide induced experimental oral carcinogenesis. *Oral Oncol*, 2006, 42(7): 655-667. doi: 10.1016/j.oraloncology.2005.10.013.
- [19] DOWNES D J, CHONOFKY M, TAN K, *et al.* Characterization of the mutagenic spectrum of 4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO) in *Aspergillus nidulans* by whole genome sequencing. *G3 (Bethesda)*, 2014, 4(12): 2483-2492. doi: 10.1534/g3.114.014712.
- [20] CORDANI M, BUTERA G, PACCHIANA R, *et al.* Mutant p53-associated molecular mechanisms of ROS regulation in cancer cells. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 361. doi: 10.3390/biom10030361.
- [21] SEQUEIRA I, RASHID M, TOMÁS I M, *et al.* Genomic landscape and clonal architecture of mouse oral squamous cell carcinomas dictate tumour ecology. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 5671. doi: 10.1038/s41467-020-19401-9.
- [22] 刘瑜, 缪可言, 胡宇华, 等. 60例口腔鳞癌p53染色模式与TP53突变状态的相关性分析. *中国口腔颌面外科杂志*, 2025, 23(3): 244-252. doi: 10.19438/j.cjoms.2025.03.006.
- LIU Y, MIAO K Y, HU Y H, *et al.* Correlation between p53 staining and TP53 mutation status in 60 patients with oral squamous cell carcinoma. *China J Oral Maxillofac Surg*, 2025, 23(3): 244-252. doi: 10.19438/j.cjoms.2025.03.006.
- [23] CHEN Y F, LIU C J, LIN L H, *et al.* Establishing of mouse oral carcinoma cell lines derived from transgenic mice and their use as syngeneic tumorigenesis models. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 281. doi: 10.1186/s12885-019-5486-7.
- [24] LU G, WANG D, QIN X, *et al.* Detection and delineation of squamous neoplasia with hyperspectral imaging in a mouse model of tongue carcinogenesis. *J Biophotonics*, 2018, 11(3): 10.1002/jbio.201700078. doi: 10.1002/jbio.201700078.
- [25] LEE Y M, HSU C L, CHEN Y H, *et al.* Genomic and transcriptomic landscape of an oral squamous cell carcinoma mouse model for immunotherapy. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(11): 1553-1567. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-23-0133.
- [26] DUFFY M J. Plasminogen activators and cancer. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1990, 1(6): 681-687.
- [27] McMAHON S B, Van BUSKIRK H A, DUGAN K A, *et al.* The novel ATM-related protein TRRAP is an essential cofactor for the c-Myc and E2F oncoproteins. *Cell*, 1998, 94(3): 363-374. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81479-8.
- [28] ZHU C, JIANG L, XU J, *et al.* The urokinase-type plasminogen activator and inhibitors in resectable lung adenocarcinoma. *Pathol Res Pract*, 2020, 216(4): 152885. doi: 10.1016/j.prp.2020.152885.
- [29] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1134-1150. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31891-8.
- [30] CUI X, PEI X, WANG H, *et al.* ALG3 promotes peritoneal metastasis of ovarian cancer through increasing interaction of  $\alpha 1, 3$ -mannosylated uPAR and ADAM8. *Cells*, 2022, 11(19): 3141. doi: 10.3390/cells11193141.
- [31] MICALLET A, TAPPOUNI LJ, PESZKO K, *et al.* Urokinase-type plasminogen activator (uPA) regulates invasion and matrix remodelling in colorectal cancer. *Matrix Biol Plus*, 2023, 19-20: 100137. doi: 10.1016/j.mbplus.2023.100137.
- [32] CHUNG J S, RAMANI V, KOBAYASHI M, *et al.* DC-HIL/Gpnmb is a negative regulator of tumor response to immune checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res*, 2020, 26: 1449-1459. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2360.
- [33] SUN Y, JIANG F, PAN Y, *et al.* XBP1 promotes tumor invasion and is associated with poor prognosis in oral squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*, 2018, 40: 988-998. doi: 10.3892/or.2018.6498.
- [34] McMAHON B J, KWAAN H C. Components of the plasminogen-plasmin system as biologic markers for cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867: 145-156. doi: 10.1007/978-94-017-7215-0\_10.
- [35] MAGNUSSEN S N, HADLER-OLSEN E, COSTEA D E, *et al.* Cleavage of the urokinase receptor (uPAR) on oral cancer cells: regulation by transforming growth factor -  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) and potential effects on migration and invasion. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 350. doi: 10.1186/s12885-017-3349-7.

(2025-02-24收稿, 2025-07-08修回)

编辑 汤洁



**开放获取** 本文使用遵循知识共享署名—非商业性使用 4.0国际许可协议(CC BY-NC 4.0), 详细信息请访问

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>。

**OPEN ACCESS** This article is licensed for use under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International license (CC BY-NC 4.0). For more information, visit <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

© 2025 《四川大学学报(医学版)》编辑部

Editorial Office of *Journal of Sichuan University (Medical Sciences)*