·论　著·

口腔黏膜下纤维化患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平与临床疗效的关系研究*

柴娟华[1], 李　阳[2], 梁　冰[1], 宋立业[1], 谷宇新[1]

1. 河北工程大学附属医院口腔科, 河北邯郸 056000; 2. 任丘市人民医院口腔科, 河北沧州 062550

摘　要: 目的　分析口腔黏膜下纤维化(OSF)患者血清微小 RNA(miR)-204 和 miR-200b 水平与临床疗效的关系。**方法**　选取 2021 年 12 月至 2022 年 12 月在河北工程大学附属医院就诊的 110 例 OSF 患者作为研究组, 另选取 50 例同期体检健康者作为对照组。采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)法检测研究组及对照组血清 miR-204 和 miR-200b 水平并进行比较。将研究组分为 miR-204 高表达组、低表达组和 miR-200b 高表达组、低表达组; 比较血清 miR-204 和 miR-200b 不同水平患者的临床疗效、转化生长因子 β1(TGF-β1)、白细胞介素-6(IL-6)、临床病理特征、视觉模拟评分(VAS), 采用 Spearman 法和 Pearson 法分析血清 miR-204 和 miR-200b 水平与研究组各指标的相关性。**结果**　研究组血清 miR-204 和 miR-200b 水平显著低于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。miR-204、miR-200b 高表达组患者临床疗效总有效率均为 100.00%, 分别高于 miR-204、miR-200b 低表达组临床疗效总有效率(86.79%、88.89%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。单因素分析结果表明, 嚼槟榔、张口度≤28 mm、口腔黏膜病损面积>4 cm^2、VAS 评分>3 分的 OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平显著低于不嚼槟榔、张口度>28 mm、口腔黏膜病损面积≤4 cm^2、VAS 评分≤3 分的患者, 差异有统计学意义($P<0.05$); miR-204、miR-200b 高表达组 TGF-β1 和 IL-6 水平显著低于 miR-204、miR-200b 低表达组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 相关性分析结果表明, OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平与口腔黏膜病损面积、VAS 评分、TGF-β1、IL-6 呈负相关($P<0.05$), 与张口度呈正相关($P<0.05$)。**结论**　OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平与临床疗效关系密切, 血清 miR-204 和 miR-200b 水平升高, OSF 患者临床疗效较好。

关键词: 微小 RNA-204;　微小 RNA-200b;　口腔黏膜下纤维化;　临床疗效

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.013　　**中图法分类号:** R781

文章编号: 1673-4130(2024)10-1212-06　　**文献标志码:** A

Relationship between serum miR-204 and miR-200b levels and clinical efficacy in patients with oral submucosal fibrosis*

CHAI Juanhua[1], *LI Yang*[2], *LIANG Bing*[1], *SONG Liye*[1], *GU Yuxin*[1]

1. *Department of Stomatology, Affiliated Hospital of Hebei Engineering University, Handan, Hebei* 056000, *China*; 2. *Department of Stomatology, Renqiu People's Hospital, Cangzhou, Hebei* 056000, *China*

Abstract: Objective　To analyze the relationship between serum microRNA (miR)-204 and miR-200b levels and clinical efficacy in patients with oral submucosal fibrosis (OSF). **Methods**　A total of 110 patients with OSF who visited Affiliated Hospital of Hebei Engineering University from December 2021 to December 2022 were collected as the study group, another 50 healthy people who underwent physical examination during the same period were collected as the control group. The quantitative real-time PCR (qRT-PCR) method was applied to detect and compare the serum levels of miR-204 and miR-200b in the study group and the control group. The study group was divided into miR-204 high expression group and low expression group, and miR-200b high expression group and low expression group. The clinical efficacy, transforming growth factor β1 (TGF-β1), interleukin-6 (IL-6), clinical pathological features, and visual analogue scale (VAS) of patients

* **基金项目:** 河北省医学科学研究课题计划项目(20231532)。

作者简介: 柴娟华, 女, 主治医师, 主要从事口腔医学方面的研究。

with different levels of serum miR-204 and miR-200b were compared, and Spearman and Pearson methods were applied to analyze the correlation between serum miR-204 and miR-200b levels and various indicators in the study group. **Results** The serum level of miR-204 and miR-200b in the study group was obviously lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The total effective rates of patients in the high expression group of miR-204 and the high expression group of miR-200b were both 100.00%, which were higher than the total effective rates of the low expression group of miR-204 and the low expression group of miR-200b (86.79% and 88.89%) respectively, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The results of univariate analysis showed that the serum levels of miR-204 and miR-200b in OSF patients with chewing betel nut, mouth opening degree ≤ 28 mm, oral mucosal lesion area > 4 cm^2, and VAS score > 3 points were obviously lower than those with non chewing betel nut, mouth opening degree > 28 mm, oral mucosal lesion area ≤ 4 cm^2, and VAS score ≤ 3 points, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of TGF-β1 and IL-6 in patients with high expression of miR-204 and miR-200b were obviously lower than those in patients with low expression of miR-204 and miR-200b, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The correlation analysis results showed that the serum levels of miR-204 and miR-200b in patients with OSF were negatively correlated with oral mucosal lesion area, VAS score, TGF-β1, IL-6 ($P<0.05$), and positively correlated with mouth opening degree ($P<0.05$). **Conclusion** The serum levels of miR-204 and miR-200b in patients with OSF are closely related to clinical efficacy, and when the serum levels of miR-204 and miR-200b increase, OSF patients have better clinical efficacy.

Key words: microRNA-204;　microRNA-200b;　oral submucosal fibrosis;　clinical efficacy

口腔黏膜下纤维化(OSF)是一种慢性疾病,被认为是口腔癌病变的前体,其病理特征主要包括慢性炎症、口腔固有层或深结缔组织的局部炎症、肌肉退行性改变等,会出现口干、疼痛、味觉障碍、吞咽困难等症状,其发病率与地区、饮食、生活习惯密切相关,主要致病因素有自身免疫、维生素 B/C 缺乏、铁缺乏、基因突变等[1]。OSF 是由结缔组织中的异常胶原蛋白沉积引起的,在亚洲其主要危险因素是咀嚼槟榔;OSF 的恶性转化率较高,为 1.20%～23.00%,其持续时间和症状恶化程度与口腔癌进展直接相关[2]。目前常用治疗 OSF 的方法有药物、物理和手术治疗。微小 RNA(miRNA)是一类高度保守的内源性非编码 RNA,长度约为 22 个碱基;作为基因表达调节因子,其主要通过抑制靶基因的表达发挥作用[3]。miR-204 与许多生物过程有关,如癌症、炎症和脂质代谢等。miR-204 在肿瘤组织中的表达低于正常组织,能通过调节几种不同分子的表达来抑制纤维原细胞的迁移,从而发挥抑瘤功能[4]。miR-200 家族包括 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141 和 miR-429,主要通过抑制癌症中 ZEB1、ZEB2 mRNA 翻译来抑制上皮-间充质转化;上皮-间充质转化是癌细胞的典型特征,能促进肿瘤的发展和转移[5-6]。有研究表明,miR-200b 直接靶向 ZEB2 和 Kindlin-2 的 3′非翻译区,从而抑制口腔鳞状细胞的迁移和侵袭[6]。OSF 是一种隐匿性疾病,初期无症状,目前临床关于 OSF 的发病机制还有待研究,且尚无早期预测 OSF 的理想标志,因此,本研究主要分析 OSF 患者血清中 miR-204 和 miR-200b 水平的变化,并探讨其与临床疗效的关系,旨在为早期诊断 OSF 提供参考。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2021 年 12 月至 2022 年 12 月在河北工程大学附属医院就诊的 110 例 OSF 患者作为研究组,其中男 56 例,女 54 例;年龄 31～63 岁,平均(38.53±6.15)岁;体重指数(BMI)为 20.51～26.02 kg/m^2,平均(23.15±2.46)kg/m^2;病程 1～4 年,平均(2.52±1.47)年,根据病理学分期[7]分为早期(51 例),中期(26 例)和晚期(33 例);另选取 50 例同期体检健康者作为对照组,其中男 27 例,女 23 例;年龄 30～63 岁,平均(38.22±6.71)岁;BMI 为 20.12～25.96 kg/m^2,平均(23.25±2.43)kg/m^2。研究组与对照组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

纳入标准:(1)符合 OSF 相关诊断标准[8],且临床资料完整;(2)患者对研究内容知情且自愿参与研究;(3)无其他口腔黏膜疾病;(4)未经任何 OSF 相关治疗。排除标准:(1)全身系统性疾病史;(2)近期曾接受抗菌药物或免疫抑制剂;(3)心脑血管疾病或肝肾功能异常;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)精神或心理

方面疾病。本研究经医院伦理委员会审核批准。

1.2　方法

1.2.1　实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测血清 miR-204 和 miR-200b 水平　采集研究组和对照组空腹静脉血 5 mL 置于真空采血管中，在 −4 ℃，1 500×g 条件下离心 10 min，取上清液转移至 −70 ℃冰箱中保存，并在一周之内进行检测。采用 TRIzol 试剂(北京雷根生物技术有限公司)提取血清中的总 RNA，使用分光光度计测定 RNA 的浓度和纯度，用逆转录试剂盒(南京钟鼎生物技术有限公司)合成 cDNA。以 U6 作为内参，通过 qRT-PCR 检测特异性 miR-204 和 miR-200b 的水平，循环条件为：40 ℃，15 s；95 ℃，30 s；60 ℃，30 s；共 72 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算 miR-204 和 miR-200b 的相对表达量。qRT-PCR 引物序列见表 1。

表 1　qRT-PCR 引物序列

基因名称	正向引物 5′−3′	反向引物 5′−3′
miR-204	TGGTTTTTTTTTAAATTAAGTTAGTAAAGT	ACAACCTACACAAAACAACCTATAATC
miR-200b	GCTTCGGCAGCACATATACTAAAT	CGCTTCAGCAATTTGCGTGTGAT
内参 U6	CTCGCTTCGGCAGCACA	AACGCTTCACGAATTTGCGT

1.2.2　观察指标及临床疗效标准、VAS 评分　观察指标：张口度，口腔黏膜病损面积，血清转化生长因子 β1(TGF-β1)、白细胞介素-6(IL-6)等。

临床疗效标准：参照《口腔黏膜病学》[9] 制订临床疗效标准，(1)显效为张口受限(上下中切牙切缘间距离)改善＞10 mm，口腔黏膜刺痛等症状明显减轻或基本消失，症状积分减少≥80.00%；(2)有效为张口受限改善≤10 mm，口腔黏膜刺痛部分减轻，症状积分减少≥30.00%且＜80.00%；(3)无效为原有症状基本未改变或病症加重，症状积分减少＜30.00%。

视觉模拟评分法(VAS)：参考 VAS 评分标准[10] 对患者疼痛程度进行评估，分数为 0～10 分，分数越高，疼痛越严重。

1.3　统计学处理　采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析，计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两组间比较采用 t 检验，多组间比较采用单因素方差分析；采用 Pearman 法和 pearson 法分析血清 miR-204 和 miR-200b 水平与 OSF 患者各指标的相关性。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　两组血清 miR-204 和 miR-200b 水平比较　研究组血清 miR-204 和 miR-200b 水平显著低于对照组，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 2。

2.2　血清 miR-204 和 miR-200b 水平与临床疗效的关系　以 OSF 患者血清 miR-204(0.61)和 miR-200b(0.54)水平的平均值作为分界值，将患者分为 miR-204 高表达组(57 例)、低表达组(53 例)，miR-200b 高表达组(56 例)、低表达组(54 例)。比较血清 miR-204 和 miR-200b 不同水平患者的临床疗效，结果表明 miR-204、miR-200b 高表达组患者临床疗效总有效率均为 100.00%，高于 miR-204、miR-200b 低表达组患者临床疗效总有效率的 86.79%、88.89%，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.3　血清 miR-204 和 miR-200b 的相对表达水平与临床病理特征及 VAS 评分间的关系　OSF 患者血清中 miR-204 和 miR-200b 的相对表达水平与年龄、性别、BMI、病程、是否吸烟以及病理学分期无关($P>0.05$)；嚼槟榔、张口度≤28 mm、口腔黏膜病损面积＞4 cm^2、VAS 评分＞3 分的 OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平显著低于不嚼槟榔、张口度＞28 mm、口腔黏膜病损面积≤4 cm^2、VAS 评分≤3 分的患者，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 2　两组血清 miR-204 和 miR-200b 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	miR-204	miR-200b
研究组	110	0.61±0.16	0.54±0.17
对照组	50	1.01±0.25	0.97±0.24
t		12.185	12.967
P		<0.001	<0.001

2.4　血清 miR-204 和 miR-200b 水平与 OSF 患者 TGF-β1 和 IL-6 比较　miR-204、miR-200b 高表达组患者 TGF-β1 和 IL-6 水平显著低于 miR-204、miR-200b 低表达组患者，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

2.5　血清 miR-204 和 miR-200b 水平与 OSF 指标相关性分析　相关性分析结果显示，OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平呈正相关($r=0.579$，$P<0.05$)。见图 1。OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平与口腔黏膜病损面积、VAS 评分、TGF-β1

和 IL-6 水平呈负相关($P<0.05$),与张口度呈正相关　($P<0.05$)。见表 6。

表 3　血清 miR-204 和 miR-200b 不同水平患者的临床疗效比较[n(%)]

项目	miR-204 高表达($n=57$)	miR-204 低表达($n=53$)	miR-200b 高表达($n=56$)	miR-200b 低表达($n=54$)
无效	0(0.00)	7(13.21)	0(0.00)	6(11.11)
有效	20(35.09)	26(49.06)	21(37.50)	26(48.15)
显效	37(64.91)	20(37.73)	35(62.50)	22(40.74)
临床疗效总有效率	57(100.00)	46(86.79)	56(100.00)	48(88.89)
χ^2	8.040		6.581	
P	0.005		0.010	

表 4　血清 miR-204 和 miR-200b 水平与临床病理特征及 VAS 评分间的关系($\overline{x}\pm s$)

项目	n	miR-204	t/F	P	miR-200b	t/F	P
性别			0.318	0.751		0.917	0.361
男	56	0.61±0.16			0.53±0.19		
女	54	0.62±0.17			0.56±0.15		
年龄(岁)			0.328	0.744		0.898	0.371
>38	57	0.63±0.15			0.53±0.16		
≤38	53	0.59±0.17			0.56±0.19		
病程(年)			1.578	0.117		1.688	0.094
>2	60	0.59±0.13			0.52±0.15		
≤2	50	0.64±0.20			0.57±0.16		
BMI(kg/m^2)			0.655	0.514		0.615	0.539
>23	55	0.62±0.17			0.55±0.18		
≤23	55	0.60±0.15			0.53±0.16		
吸烟			0.327	0.744		1.730	0.086
是	58	0.61±0.14			0.52±0.12		
否	52	0.62±0.18			0.57±0.18		
嚼槟榔			2.856	0.005		3.701	<0.001
是	60	0.57±0.14			0.49±0.15		
否	50	0.66±0.19			0.61±0.19		
病理学分期			0.928	0.398		2.968	0.056
早期	51	0.63±0.17			0.58±0.18		
中期	26	0.61±0.17			0.53±0.15		
晚期	33	0.58±0.15			0.49±0.16		
张口度(mm)			2.218	0.029		2.157	0.033
≤28	61	0.58±0.16			0.51±0.16		
>28	49	0.65±0.17			0.58±0.18		
口腔黏膜病损面积(cm^2)			2.513	0.013		3.103	0.002
>4	65	0.58±0.16			0.51±0.13		
≤4	45	0.66±0.17			0.59±0.14		
VAS 评分(分)			2.285	0.024		2.387	0.019
>3	57	0.58±0.14			0.50±0.16		
≤3	53	0.65±0.18			0.59±0.19		

表 5　血清 miR-204 和 miR-200b 水平与 OSF 患者 TGF-β1 和 IL-6 比较($\overline{x}\pm s$)

相关指标	miR-204				miR-200b			
	高表达(n=57)	低表达(n=53)	t	P	高表达(n=56)	低表达(n=54)	t	P
TGF-β1(μg/L)	8.72±2.75	13.92±3.87	8.167	<0.001	8.62±2.87	13.93±3.95	8.087	<0.001
IL-6(pg/mL)	9.71±3.21	15.35±4.65	7.447	<0.001	9.25±2.04	15.72±4.80	9.258	<0.001

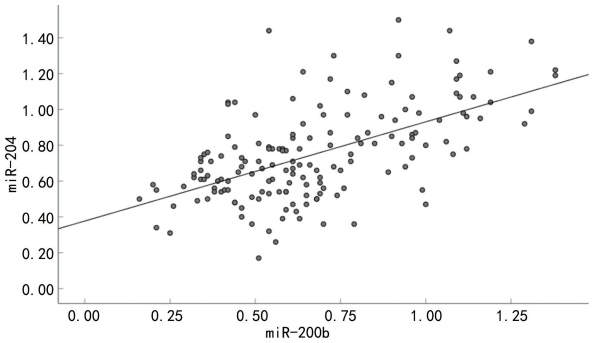

图 1　血清 miR-204 和 miR-200b 水平相关性

表 6　血清 miR-204 和 miR-200b 水平与口腔黏膜病损面积、VAS 评分、TGF-β1 和 IL-6 水平的相关性

指标	血清 miR-204		血清 miR-200b	
	r	P	r	P
口腔黏膜病损面积	0.597	0.022	0.608	0.018
VAS 评分	0.621	<0.001	0.667	<0.001
TGF-β1	0.753	<0.001	0.811	<0.001
IL-6	0.734	<0.001	0.856	<0.001
张口度	−0.558	0.028	−0.550	0.031

3　讨　　论

OSF 是一种慢性、隐匿和进行性的口腔黏膜疾病，主要病理学特征为口腔黏膜下层纤维化及黏膜慢性增生性炎症，常表现为口腔张开受限、吞咽困难，口腔黏膜灼烧感等；其发病率较高，通常与长期接触烟草、咀嚼槟榔有关[11]。近年来 OSF 癌变率呈上升趋势，OSF 极大地影响了患者的生活质量。miRNA 是一类调节基因表达的短链非编码 RNA，能参与多种生物过程，如发育、分化、增殖、细胞代谢等。

有研究表明，miR-204 能调节口腔鳞状细胞癌相关成纤维细胞(CAF)相关分子的表达，降低 CAF 的迁移和胶原蛋白收缩能力，miR-204 在成纤维细胞中的表达能抑制邻近口腔鳞状细胞癌细胞的侵袭和迁移[4]。华永晴等[12]表明 miR-204-5p 在癌细胞中水平下调，与患者临床分期和不良预后相关，miR-204-5p 能有效抑制口腔鳞状细胞癌的发展和转移，可促使癌细胞凋亡，作为一种抑癌基因发挥作用。舌鳞状细胞癌细胞的 miR-204-5p 水平显著低于正常口腔上皮细胞和癌旁组织，miR-204-5p 水平上调会降低细胞增殖、侵袭和转移能力，对癌细胞具有显著抑制效果[13]。罗德艳等[14]表明 miR-204 过表达能抑制迁移率组蛋白 A2 水平，促进癌细胞凋亡，对喉鳞状细胞癌的发展和迁移具有抑制作用，可能成为一种新的抑癌基因。

miR-200 家族通过阻止转录阻遏因子 ZEB1 和 ZEB2 的表达在指定上皮表型中起主要作用，其中 miR-200b 的缺失会导致胶原蛋白收缩和迁移能力增强，miR-200b 下调能靶向调节 ZEB2 和肌成纤维细胞因子，从而促进槟榔相关 OSF 的发病机制[15]。秦润禾等[16]研究表明，心肌纤维化组织中 miR-200b 水平显著低于正常组织，miR-200b 水平升高会使 DNA 甲基化转移酶 3A 下调从而调节心肌成纤维细胞表达，可达到改善心肌纤维化的目的。

本研究对 110 例 OSF 患者和 50 例同期体检健康者的血清 miR-204 和 miR-200b 水平进行比较，结果表明 OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平显著高于健康者，且 miR-204、miR-200b 高表达组患者的临床疗效总有效率显著高于 miR-204、miR-200b 低表达组患者，提示 miR-204 和 miR-200b 水平升高，OSF 患者的临床疗效较好。OSF 患者血清中 miR-204 和 miR-200b 水平与病程、是否吸烟及病理学分期无关(P>0.05)；其原因可能是吸烟对机体的影响是个长期慢性的过程，且不同个体吸烟时间存在差异导致。此外 OSF 是一种慢性疾病，而本研究样本量较少，且未研究 miR-204 和 miR-200b 的动态水平，因此可能导致结果存在偏倚，后续还需进一步分析。LEE 等[17]表明 miR-204 通过抑制上皮-间充质转化因子 ZEB1 阻碍肌成纤维细胞的激活，从而防止 OSF 恶化[18]。LIAO 等[15]表明 miR-200b 过表达促使上皮-间充质转化转录因子 ZEB2 表达下调，导致肌成纤维细胞活性降低，从而抑制癌前 OSF 发病机制。本研究中，咀嚼槟榔、张口度≤28 mm、口腔黏膜病损面积>4 cm^2、VAS 评分>3 分的 OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平显著低于不嚼槟榔、张口度>28 mm、口腔黏膜病损面积≤4 cm^2、VAS 评分≤3 分的患者(P<0.05)。OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平与口腔黏膜病损面积、VAS 评分、TGF-β1 和 IL-6 水平呈负相关，与张口度呈正相关，说明血清 miR-204 和 miR-200b 水平变化可能会影响 OSF 患

者相关临床指标。

综上所述,OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平与临床疗效关系密切,OSF 患者血清 miR-204 和 miR-200b 水平呈低表达,TGF-β1 和 IL-6 分泌增加,此时 OSF 患者临床疗效较差,口腔黏膜病损面积和 VAS 评分增大,患者张口度减小,推测血清 miR-204 和 miR-200b 水平可用于预测 OSF 患者的临床疗效。本研究选择检测血清指标可能会较早评估患者临床疗效,从而在早期采取预防和治疗措施,但目前临床诊断 OSF 主要依靠病理活检,对血清指标检测研究较少,且其影响 OSF 进展的具体机制尚不清楚,实验结果可能有所偏差,后续将通过动物实验或细胞实验对本研究结果进行验证,旨在提供更科学的依据。

参考文献

[1] SHIH Y H,WANG T H,SHIEH T M,et al. Oral submucous fibrosis:a review on etiopathogenesis,diagnosis,and therapy[J]. Int J Mol Sci,2019,20(12):1-22.

[2] SHEN Y W,SHIH Y H,FUH L J,et al. Oral submucous fibrosis:a review on biomarkers,pathogenic mechanisms,and treatments[J]. Int J Mol Sci,2020,21(19):1-19.

[3] TAN Y,SHEN L,GAN M,et al. Downregulated miR-204 promotes skeletal muscle regeneration[J]. Biomed Res Int,2020,1(1):1-9.

[4] RAJTHALA S,MIN A,PARAJULI H,et al. Profiling and functional analysis of microRNA deregulation in cancer-associated fibroblasts in oral squamous cell carcinoma depicts an anti-invasive role of microRNA-204 via regulation of their motility[J]. Int J Mol Sci,2021,22(21):1-18.

[5] ARUNKUMAR G,DEVA MAGENDHRA RAO A K,MANIKANDAN M,et al. Dysregulation of miR-200 family microRNAs and epithelial-mesenchymal transition markers in oral squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett,2018,15(1):649-657.

[6] REN W,GAO L,QIANG C,et al. Kindlin-2-mediated upregulation of ZEB2 facilitates migration and invasion of oral squamous cell carcinoma in a miR-200b-dependent manner[J]. Am J Transl Res,2018,10(8):2529-2541.

[7] CEENA D E,BASTIAN T S,ASHOK L,et al. Comparative study of clinicofunctional staging of oral submucous fibrosis with qualitative analysis of collagen fibers under polarizing microscopy[J]. Indian J Dent Res,2009,20(3):271-276.

[8] 董蕾,张东林. 口腔组织病理学[M]. 郑州:郑州大学出版社,2013.

[9] 周曾同. 口腔黏膜病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2010.

[10] 张鑫. 不同药物治疗口腔黏膜下纤维性变的效果分析[J]. 中国现代药物应用,2022,16(4):200-202.

[11] 王斌,陈丽君,赵玺,等. 曲安奈德联合丹参酮ⅡA 注射液治疗 OSF 患者的临床疗效及对血清 TGF-β1,IL-6 水平的影响[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(8):917-921.

[12] 华永晴,南欣荣,张海峰. miR-204-5p 对口腔鳞状细胞癌生物活性和 Fas,Ki67 基因的作用及机制[J]. 中国老年学杂志,2022,42(22):5633-5637.

[13] 郑晶,张雨温,李天客,等. miR-204-5p 靶向溴结构域蛋白 4 对舌鳞状细胞癌细胞 SCC25 增殖和迁移侵袭的影响研究[J]. 华西口腔医学杂志,2020,38(2):185-192.

[14] 罗德艳,冯俊,彭涛,等. miR-204 过表达对喉鳞癌细胞增殖,周期,凋亡及侵袭的影响及机制[J]. 山东医药,2021,61(4):36-39.

[15] LIAO Y W,YU C C,HSIEH P L,et al. miR-200b ameliorates myofibroblast transdifferentiation in precancerous oral submucous fibrosis through targeting ZEB2[J]. J Cell Mol Med,2018,22(9):4130-4138.

[16] 秦润禾,陶辉,倪世豪,等. microRNA-200b 下调 DNMT3A 的表达对 SD 大鼠心肌纤维化抑制作用的机制研究[J]. 中国药理学通报,2018,34(10):1465-1470.

[17] LEE Y H,LIAO Y W,LU M Y,et al. LINC00084/miR-204/ZEB1 axis mediates myofibroblastic differentiation activity in fibrotic buccal mucosa fibroblasts:therapeutic target for oral submucous fibrosis[J]. J Pers Med,2021,11(8):1-12.

[18] HE X,DING D N. Expression and clinical significance of miR-204 in patients with hypertensive disorder complicating pregnancy[J]. BMC Pregnancy Childbirth,2022,22(1):1-9.

(收稿日期:2023-07-03　修回日期:2024-01-15)